Genetica virale

I virus sono in continua evoluzione, con l'insorgenza di nuove caratteristiche genetiche che, se favorevoli,si stabilizzano nella popolazione virale. Le nuove caratteristiche sorgono causalmente (per mutazione, ma non solo, sono coinvolte anche ricombinazione e riassortimento). Se il cambiamento non altera in modo significativo le capacità replicative del virus, e danno un vantaggio riproduttivo, verranno conservate e trasmesse alla progenie.

Mutazioni: raramente sono vantaggiose, molto spesso sono letali, dannose o indifferenti.

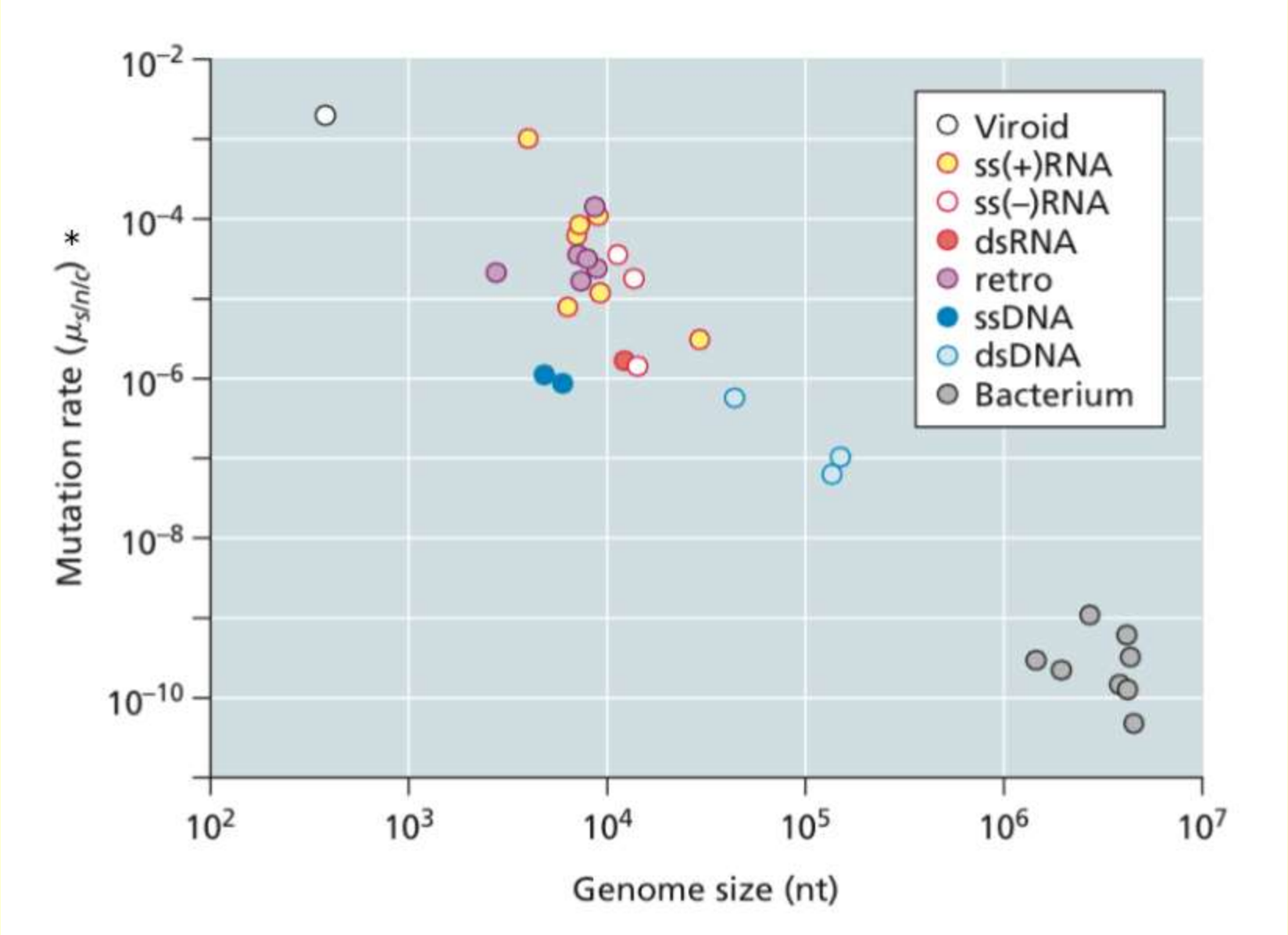
Le mutazioni che interferiscono con funzioni essenziali non consente la replicazione e vengono perse rapidamente. Tuttavia, molto spesso sono neutrali (cambia la tripleta, ma lo stesso Aa è codificato; sostituzione di un Aa con un altro analogo).
Solo le mutazioni che non influenzano negativamente funzioni essenziali vengono "fissate", e risulteranno presenti nella progenie virale.

I virus a DNA hanno tassi di mutazione simili a quelli della cellula eucariota ~10^{-8}-10^{-11} (le DNA pol hanno attività di proofreading – correzione). Anche i virus più complessi (200.000 bp) generano raramente mutanti. MA i virus hanno una capacità replicativa molto veloce e in pochi giorni si generano miliardi di particelle: i virus evolvono molto più velocemente dell'ospite.

Invece, le polimerasi dei virus a RNA non hanno capacità di proofreading, il tasso di mutazione è ~10^{-4}-10^{-5}, per cui anche i virus più semplici (7.000 basi) generano moltissime mutazioni.

Anche fra i virus a RNA, la variabilità può essere molto diversa.

es:
L'infezione di HIV di una sola persona in 6 anni produce la stessa variabilità che la progenie del virus dell'influenza subisce in un anno infettando milioni di persone.

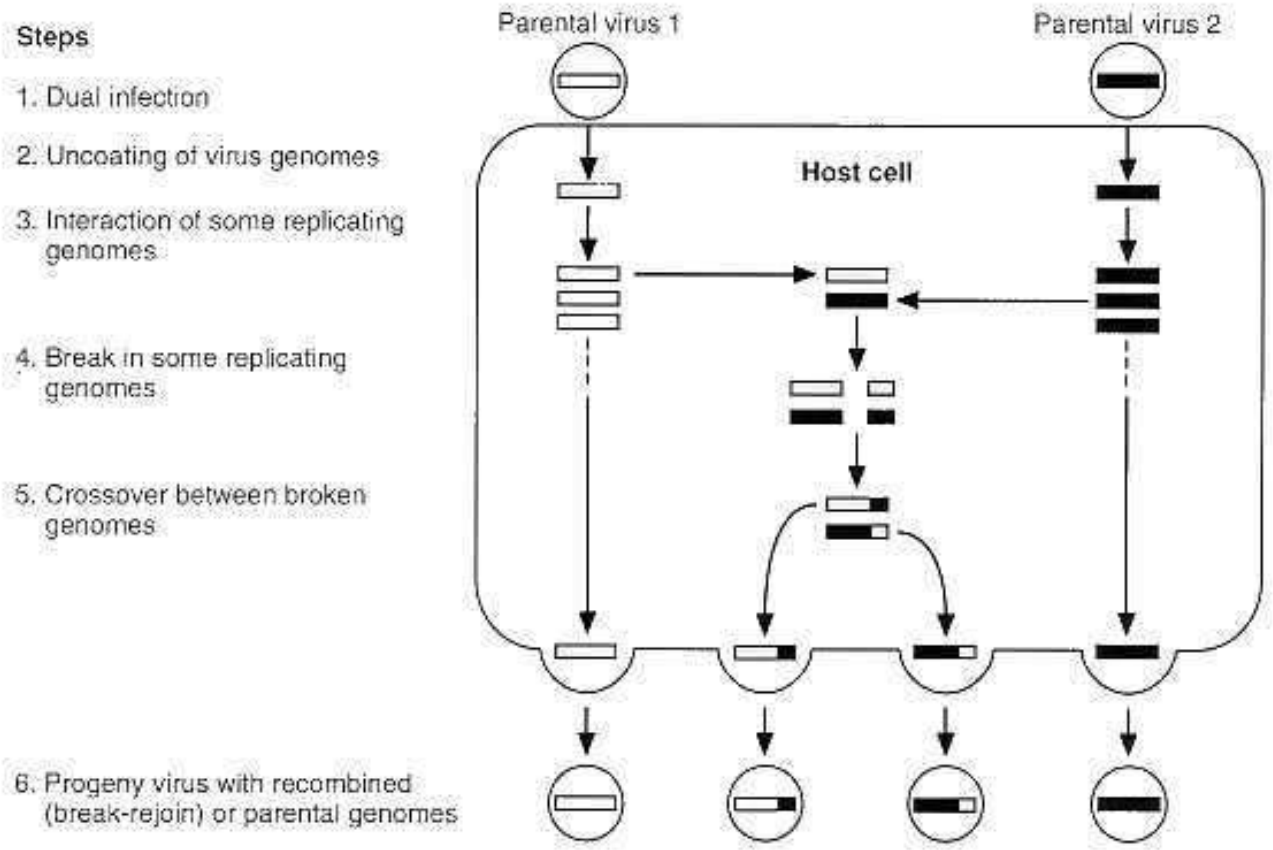

Mutation rate ($\mu_{s/n/c}$) *
10^{-2}
10^{-4}
10^{-6}
10^{-8}
10^{-10}
10^{2}
10^{3}
10^{4}
10^{5}
10^{6}
10^{7}
Genome size (nt)
Viroid
ss(+)RNA
ss(–)RNA
dsRNA
retro
ssDNA
dsDNA
Bacterium

Le mutazioni possono essere causate fa fenomeni ambientali (raggi UV, X) o da difetti inerenti gli enzimi coinvolti nella replicazione del genoma

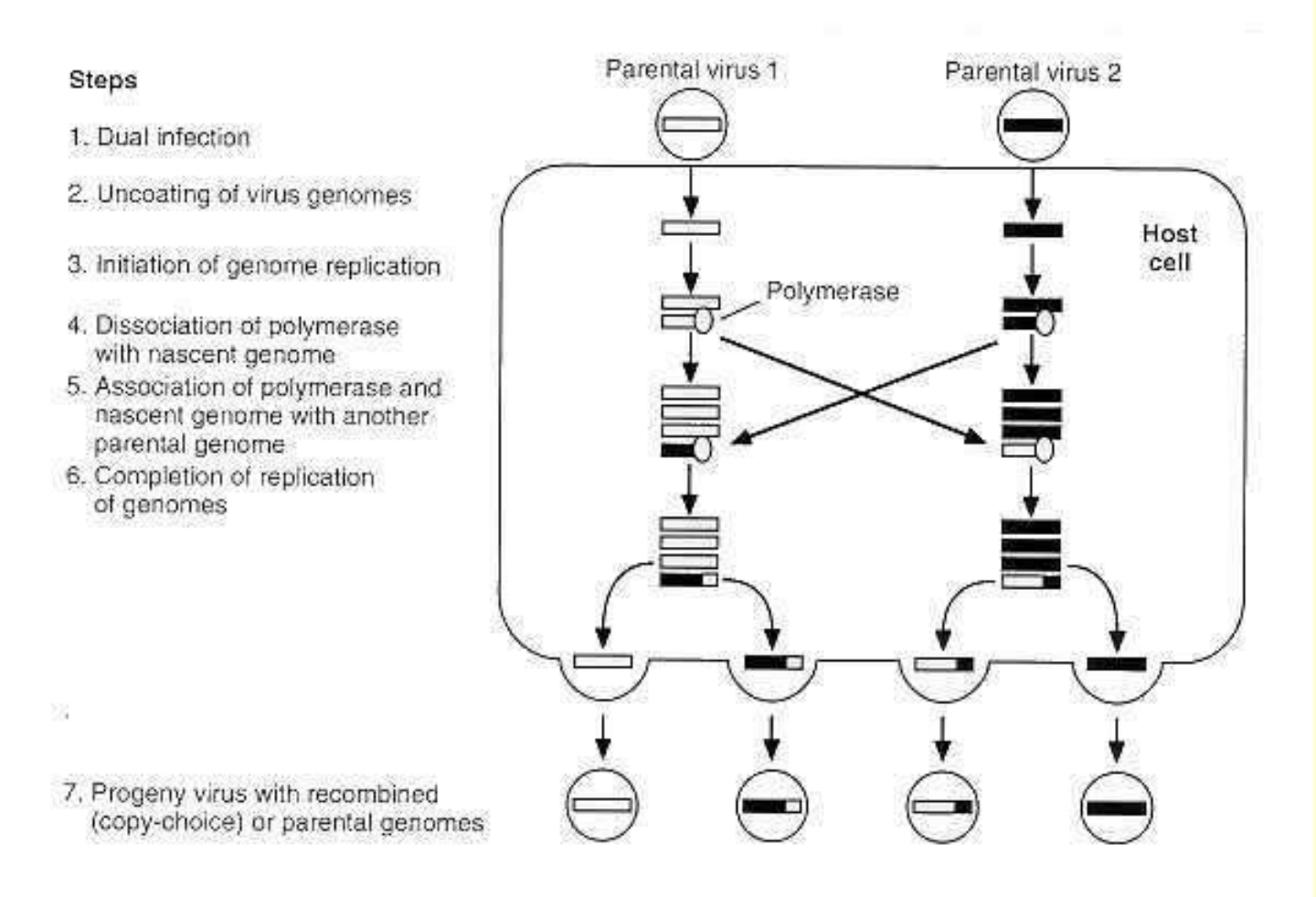
Le mutazioni possono avere svariati effetti: per es., una mutazione singola in una proteina dei rivestimenti esterni può provocare modificazioni antigeniche (e possibile elusione dalla risposta immunitaria), alterare il legame col recettore, cambiare tropismo. Le mutazioni possono alterare il potere patogeno (maggiore virulenza, o ceppi attenuati), o conferire resistenza agli antivirali

Ricombinazione: Scambio di materiale genetico fra virus, di solito della stessa specie (ma possono anche essere diversi) che si trovano nella stessa cellula (coinfezione). Può avvenire mediante due modalità:

1) Per i virus a DNA, di solito avviene nel modo "classico", per rottura e ricombinazione di molecole di DNA neosintetizzate.

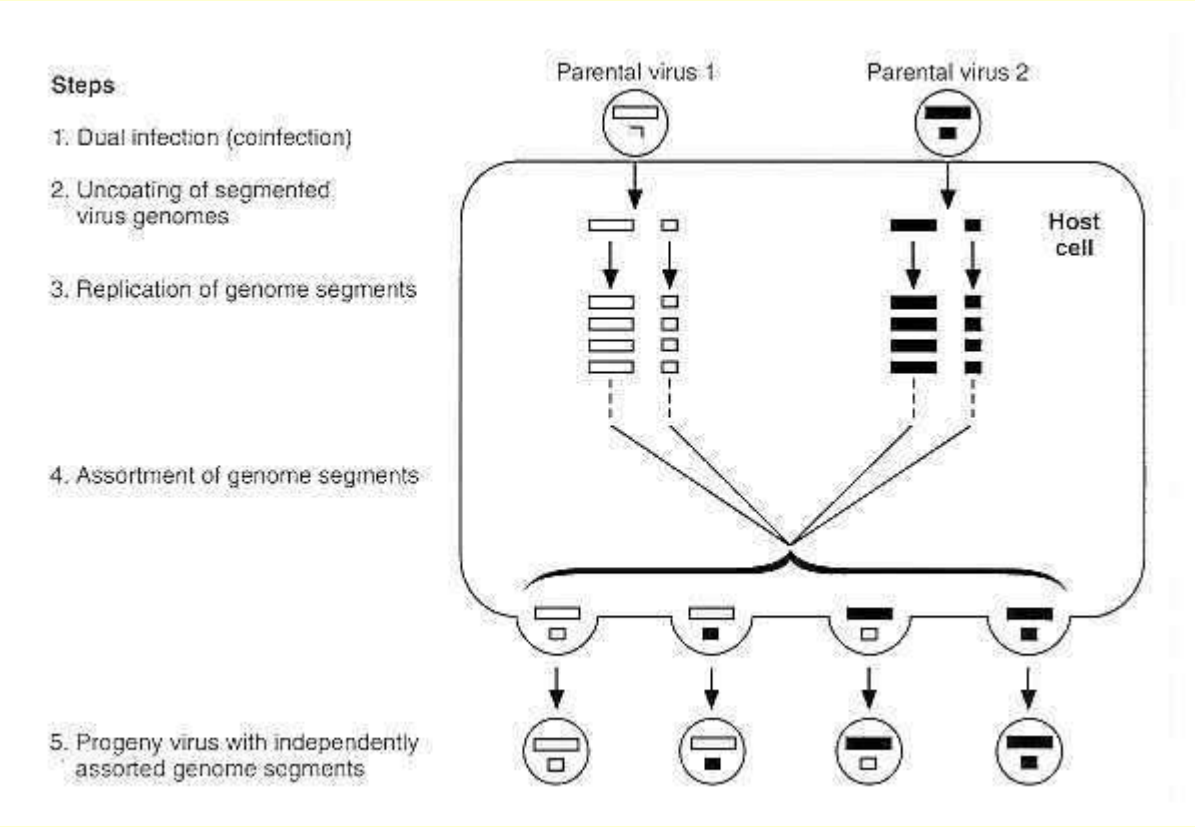


2) Nei virus a RNA avviene durante la replicazione, mediante il meccanismo del “salto di copia", in cui la polimerasi si stacca da un templato, portandosi dietro quanto fino allora sintetizzato, e si riattacca ad una molecola diversa, continuando la sintesi



Riassortimento

Fenomeno *diverso dalla ricombinazione*, avviene nei virus che hanno genomi segmentati (es. influenza). In caso di coinfezione, la cellula ospite contiene segmenti genomici di due diversi virus parentali. Durante l'assemblaggio, può avvenire che uno o più segmenti di un virus vengano incapsidati nell'altro virus.



Mediante questi meccanismi possono addirittura originarsi nuovi virus:

La ricombinazione fra due Togavirus, il V.Sindbis ed il V. dell'encefalite equina orientale, ha originato il V. dell'encefalite equina occidentale

Proc. Natl. Acad. Sci. USA
Vol. 85, pp. 5997–6001, August 1988
Evolution

Western equine encephalitis virus is a recombinant virus

(RNA recombination/*Alphavirus*/evolution of RNA viruses)

CHANG S. HAHN, SHLOMO LUSTIG*, ELLEN G. STRAUSS, AND JAMES H. STRAUSS†

Division of Biology, 156-29, California Institute of Technology, Pasadena, CA 91125

Table 1. Percent sequence identity among WEEV, EEEV, VEEV, and Sindbis virus (SINV) proteins

	WEEV / EEEV	WEEV / SINV	EEEV / SINV	EEEV / VEEV	SINV / VEEV	WEEV / VEEV
nsP4 (C terminus)	**70**	35	40			
Capsid						
N terminus*	**78**	39	36	42	27	49
C terminus*	**91**	69	64	76	61	77
Overall	**85**	53	50	59	44	63
Envelope						
E3	50	**58**	42	59	49	56
E2	44	**68**	42	46	40	41
6K	44	**67**	45	54	40	40
E1	49	**76**	51	58	51	50
Overall	47	**71**	46	53	46	46

*N terminus refers to amino acids 1–132 of the Sindbis capsid protein or the corresponding positions in the aligned files in Fig. 2. C terminus includes the remaining amino acids in the capsid proteins in the aligned files. Unusually high identity values are shown in boldface type.

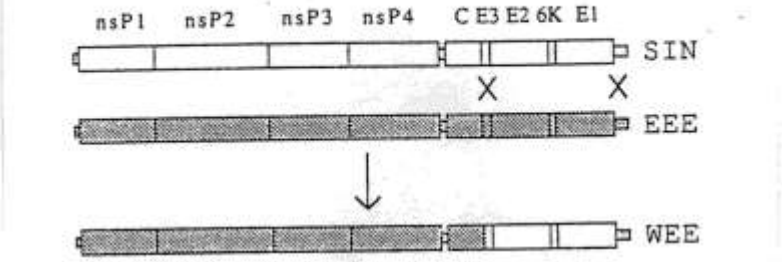


FIG. 4. Schematic representation of the recombination event that produced WEEV (WEE). The crossover points to produce WEE are indicated. SIN, Sindbis virus; EEE, EEEV.

Un'altra conseguenza di questa elevata capacità di alterare il proprio patrimonio genetico, è il concetto di "quasi-specie", un fenomeno comune in diversi virus a RNA (HIV, epatite C, ecc.). In pratica, una popolazione virale non è costituita da individui identici, ma da una "nuvola" di elementi fra loro strettamente correlati, ma diversi per alcune proprietà. Questo,come vedremo nel caso di HIV, ha notevoliconsegunza sia sulla patogenesi che sulle possibilità terapeutiche.

Possono verificarsi anche interazioni non genetiche, come la complementazione, che si verifica quando in un'infezione con due virus, uno è defetivo e non può replicare, ma l'altro virus, in grado di replicare fornisce le funzioni necessarie. La complementazione è possibile anche fra virus molto diversi (adenoV e parvoV)

Un'altra interazione non genetica è il fenomeno dell'interferenza, che si verifica quando la presenza di un virus in una cellula impedisce la replicazione di un altro virus superinfettante (simile o anche molto diverso). L'interferenza può essere conseguenza della produzione di IFN, dell'occupazione di siti recettoriali, o del blocco di vie metaboliche

13 JULY 2012 VOL 337 SCIENCE www.sciencemag.org

Attenuated Vaccines Can Recombine to Form Virulent Field Viruses

Sang-Won Lee,[1] Philip F. Markham,[1] Mauricio J. C. Coppo,[1] Alistair R. Legione,[1] John F. Markham,[3] Amir H. Noormohammadi,[2] Glenn F. Browning,[1] Nino Ficorilli,[1] Carol A. Hartley,[1] Joanne M. Devlin[1]*

ABSTRACT

Recombination between herpesviruses has been seen in vitro and in vivo under experimental conditions. This has raised safety concerns about using attenuated herpesvirus vaccines in human and veterinary medicine and adds to other known concerns associated with their use, including reversion to virulence and disease arising from recurrent reactivation of lifelong chronic infection. We used high-throughput sequencing to investigate relationships between emergent field strains and vaccine strains of infectious laryngotracheitis virus (ILTV, gallid herpesvirus 1). We show that independent recombination events between distinct attenuated vaccine strains resulted in virulent recombinant viruses that became the dominant strains responsible for widespread disease in Australian commercial poultry flocks. These findings highlight the risks of using multiple different attenuated herpesvirus vaccines, or vectors, in the same populations.

ILTV causa infezioni in polli ed altri volatili. Sono disponibili diversi vaccini, basati su virus attenuati. Nel 2008 c'è stata una grave epidemia in allevamenti australiani, con mortalità del 17%, associata ad un virus con nuovo genotipo, in animali vaccinati. Gli studi hanno dimostrato che il nuovo genotipo è stato originato da ricombinazione fra due diversi vaccini attenuati

(Quando 2 buoni ne fanno 1 cattivo!)