

Immunità innata e SRLV

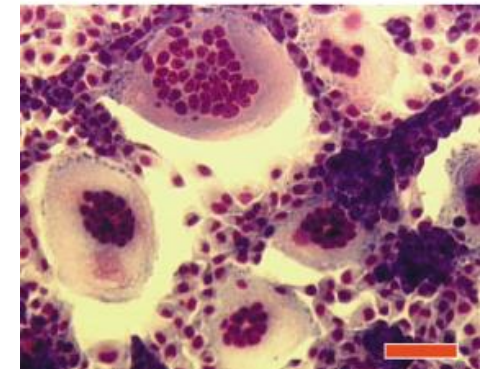
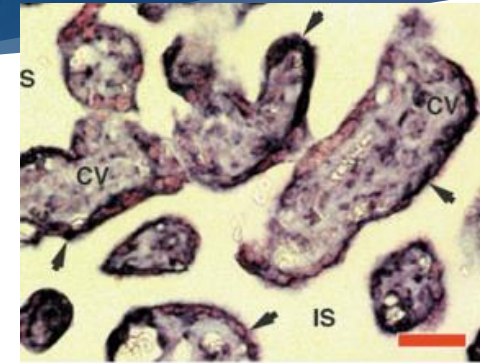
SERGIO ROSATI

DIPARTIMENTO DI SCIENZE VETERINARIE GRUGLIASCO (TO)

ROMA 5 APRILE 2022

Retrovirus

- ▶ Risalgono a 500 milioni di anni fa
 - ▶ Pesci, anfibi, mammiferi (spumavirus)
- ▶ Ripetute integrazioni nella linea germinale dell'ospite
 - ▶ Retrovirus endogeni
- ▶ Evoluzione delle specie (organismi placentati)
- ▶ Originati e co-evoluti con l'immunità innata e adattativa dell'ospite



Retrovirus e serbatoi

breve storia di HIV (i virus non hanno fretta)

- ▶ 1980 California
 - ▶ Prima segnalazione di deficit immunitario in comunità omosessuale
- ▶ 1981 New York
 - ▶ Sarcoma di Kaposi in pazienti maschi omosessuali
- ▶ 1982 Miami
 - ▶ 20 immigranti Haitiani eterosessuali (deficit immunitari)
- ▶ Da allora l'AIDS ha ucciso 20 milioni di persone
- ▶ Progressi nella prevenzione e nella terapia
- ▶ Oggi sappiamo anche come è originata questa pandemia

Eventi pre-pandemici (qualche secolo fa)

cercocebo



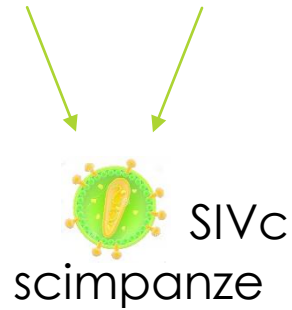
cercopiteco



SIVa

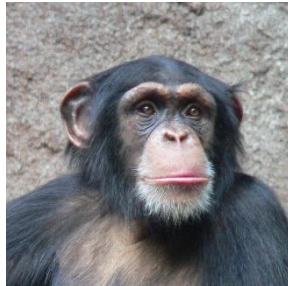


SIVb

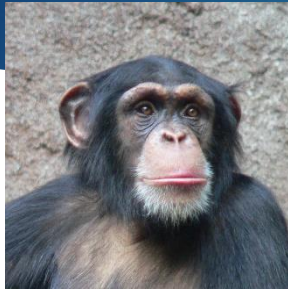


SIVc

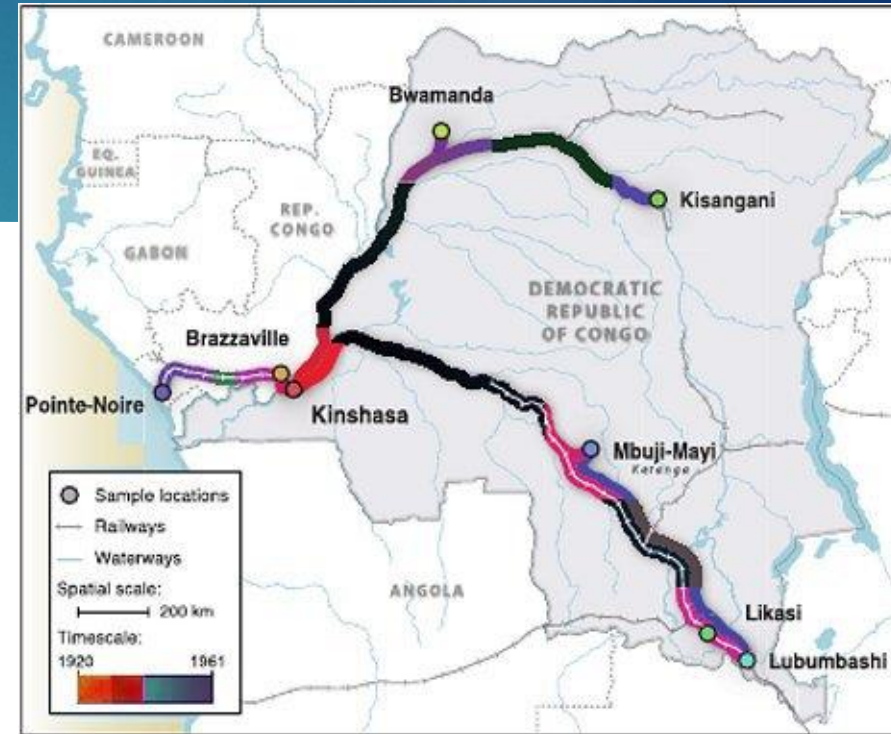
scimpanze



Spillover (1909±3)



HIV



1920-1960 Kinshasa

Aumento densità popolazione

Squilibrio maschi/femmine

Cambiamento costumi sessuali

Campagne sanitarie (tripanosomiasi, sifilide, lebb)

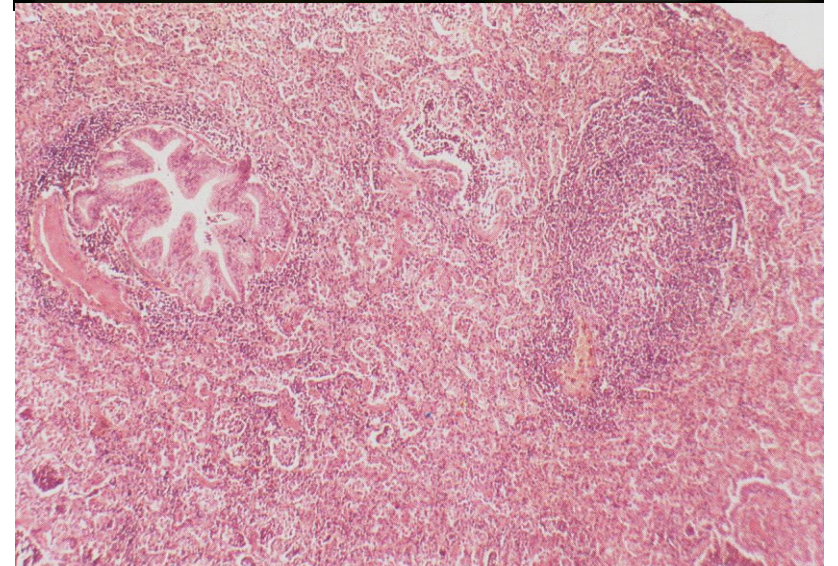
Uso di siringhe non sterili

Maedi – Visna (MVV)

dall' islandese: dispnea e deperimento
malattia degli ovini caratterizzata da due
forme cliniche:

- polmonite interstiziale progressiva (Maedi)
- leucoencefalomielite (Visna).

L' infezione è caratterizzata dal lungo periodo di incubazione, evoluzione lenta e progressiva, esito invariabilmente letale.



1939-1954

ISLANDA

- ▶ importazione di ovini di razza *karakul* (infetti asintomatici) provenienti dalla Germania
- ▶ 105.000 morti da malattia
- ▶ 650.000 macellati (a seguito di un piano di eradicazione)



ARTRITE-ENCEFALITE CAPRINA (CAEV) (primi anni '80)

L' Artrite-Encefalite caprina
due forme cliniche:
forma nervosa nei capretti (estinta)
forma articolare in individui adulti
mastite cronica
polmonite interstiziale.



MVV KLNEEAERWVRQNPPGP
 CAEV -----R-N---P-
 Rocc ---K---T-M----Q--

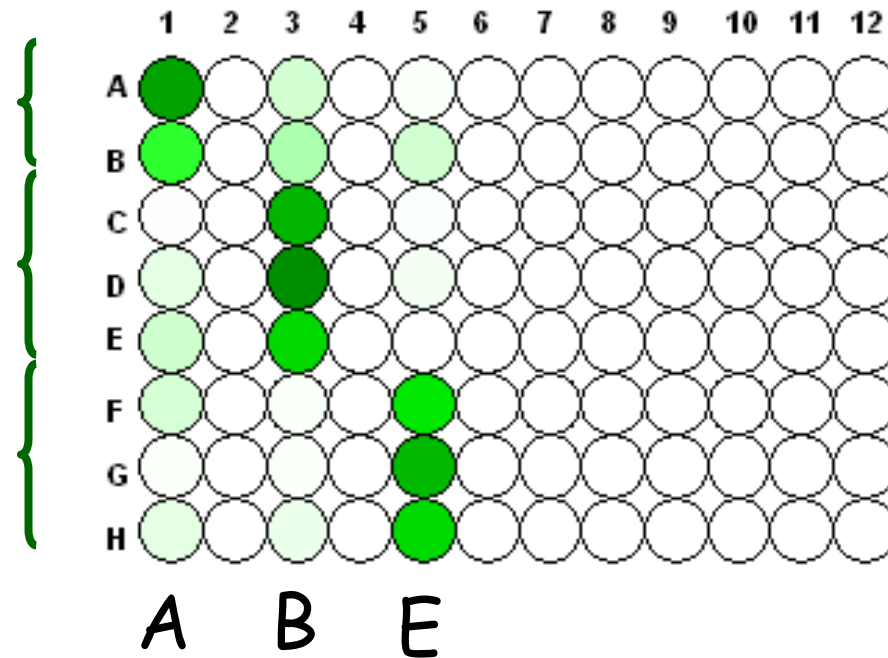
GWare ElisaViewer 1.1

Titolo Elisa -1 28/11/2007

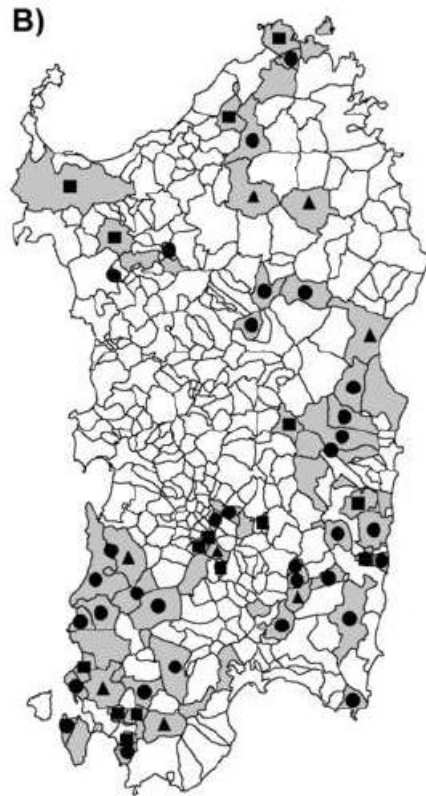
A8-9

B1-2

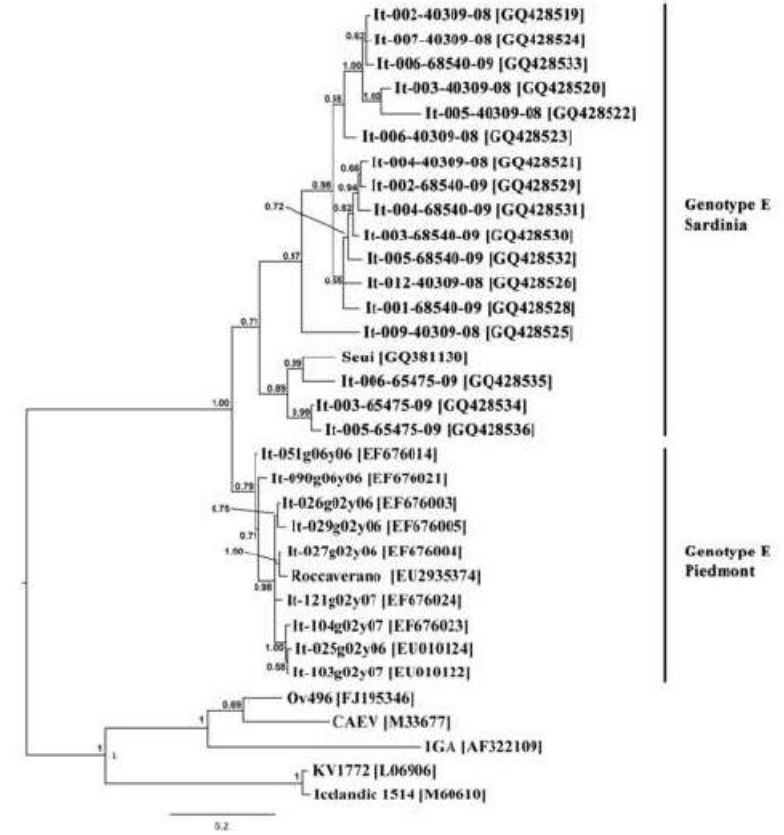
E



CA subunit



● E infected
■ B infected



Geographical partitioning of goat diversity in Europe and the Middle East

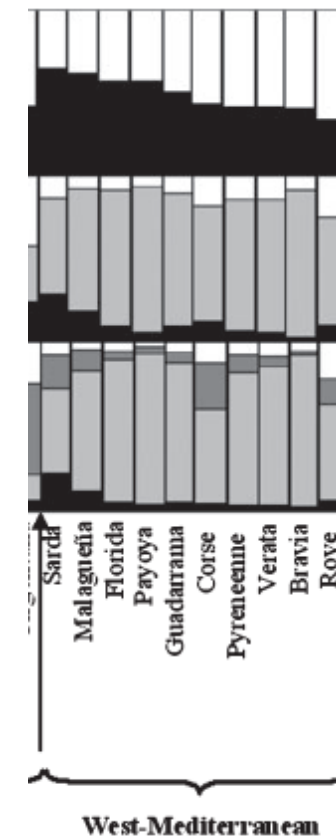
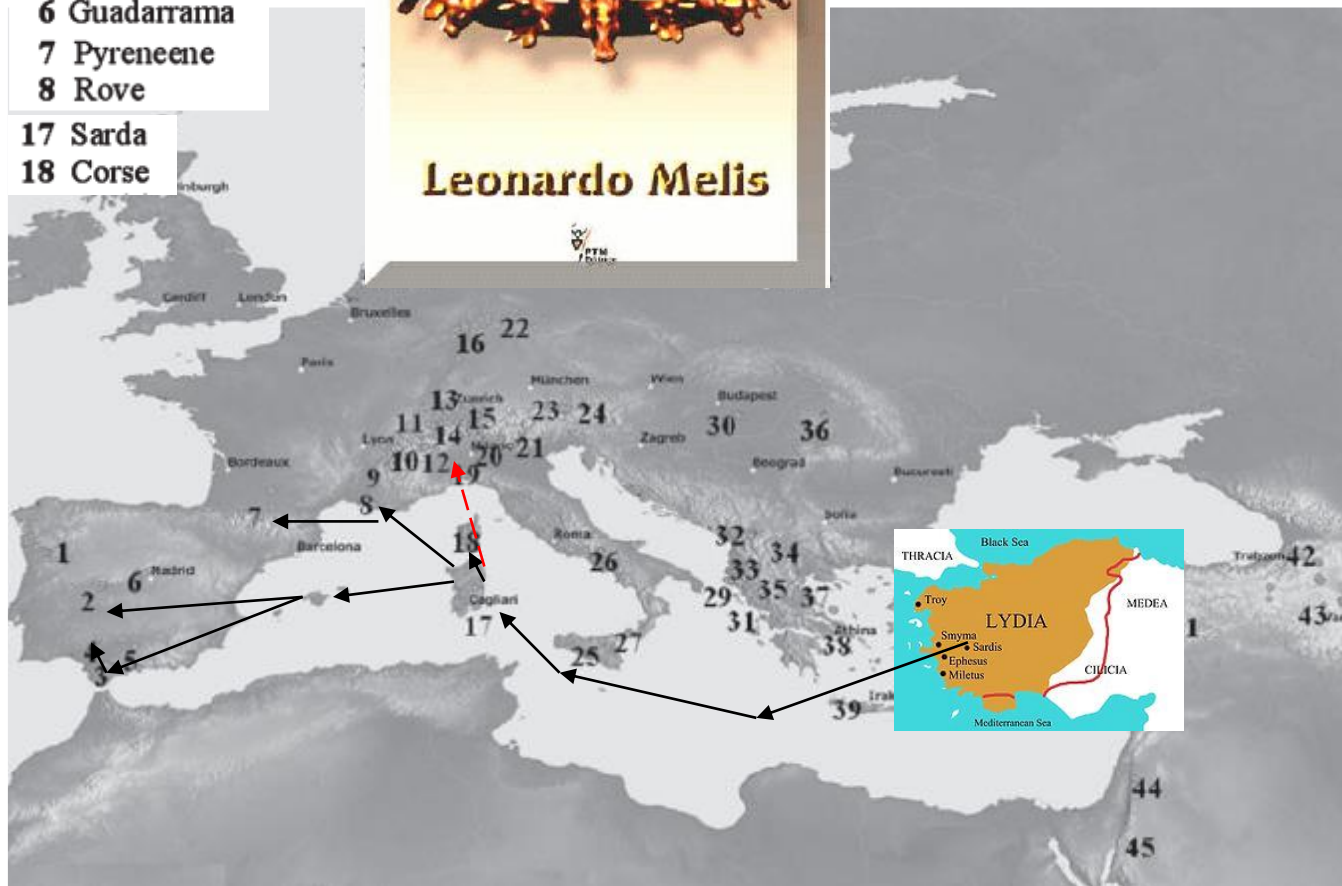
J. Cañón*, D. García*, M. A. García-Atance*, G. Obexer-Ruff†, J. A. Lenstra‡, P. Ajmone-Marsan§, S. Dunner* and The ECONOGENE Consortium¶

- 1 Brava
- 2 Verata
- 3 Payoya
- 4 Florida
- 5 Malagueña
- 6 Guadarrama
- 7 Pyreneene
- 8 Rove
- 17 Sarda
- 18 Corse

SHARDANA I PRINCIPI DI DAN



Leonardo Melis



Immunità innata ed Immunità adattativa

▶ Immunità innata

- ▶ Detta anche naturale
- ▶ Meccanismi pre-esistenti all'infezione
- ▶ Risposta molto rapida
- ▶ Risposte identiche al ripetersi della stessa infezione
- ▶ Diretta verso il mondo microbico

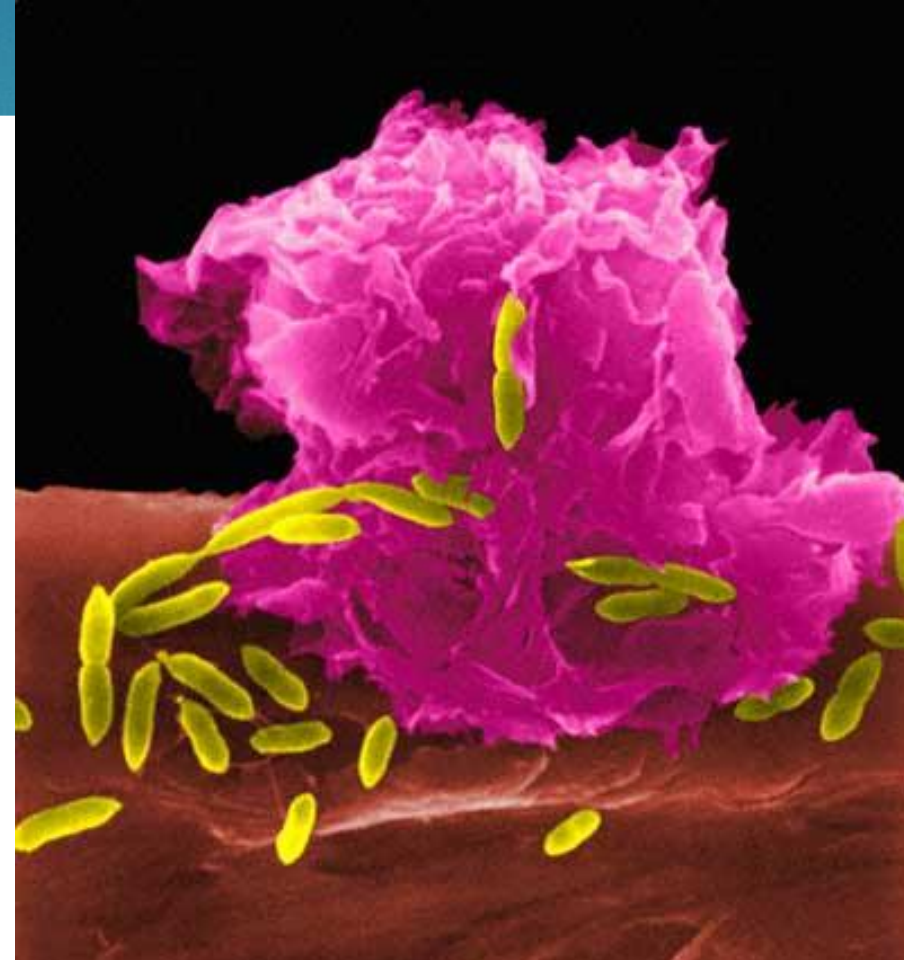
▶ Immunità specifica

- ▶ Detta anche acquisita o adattativa
- ▶ Specificità elevata
- ▶ Capacità di ricordare
- ▶ Migliora con successive esperienze (esposizioni) della stessa infezione
- ▶ Diretta verso il non-self

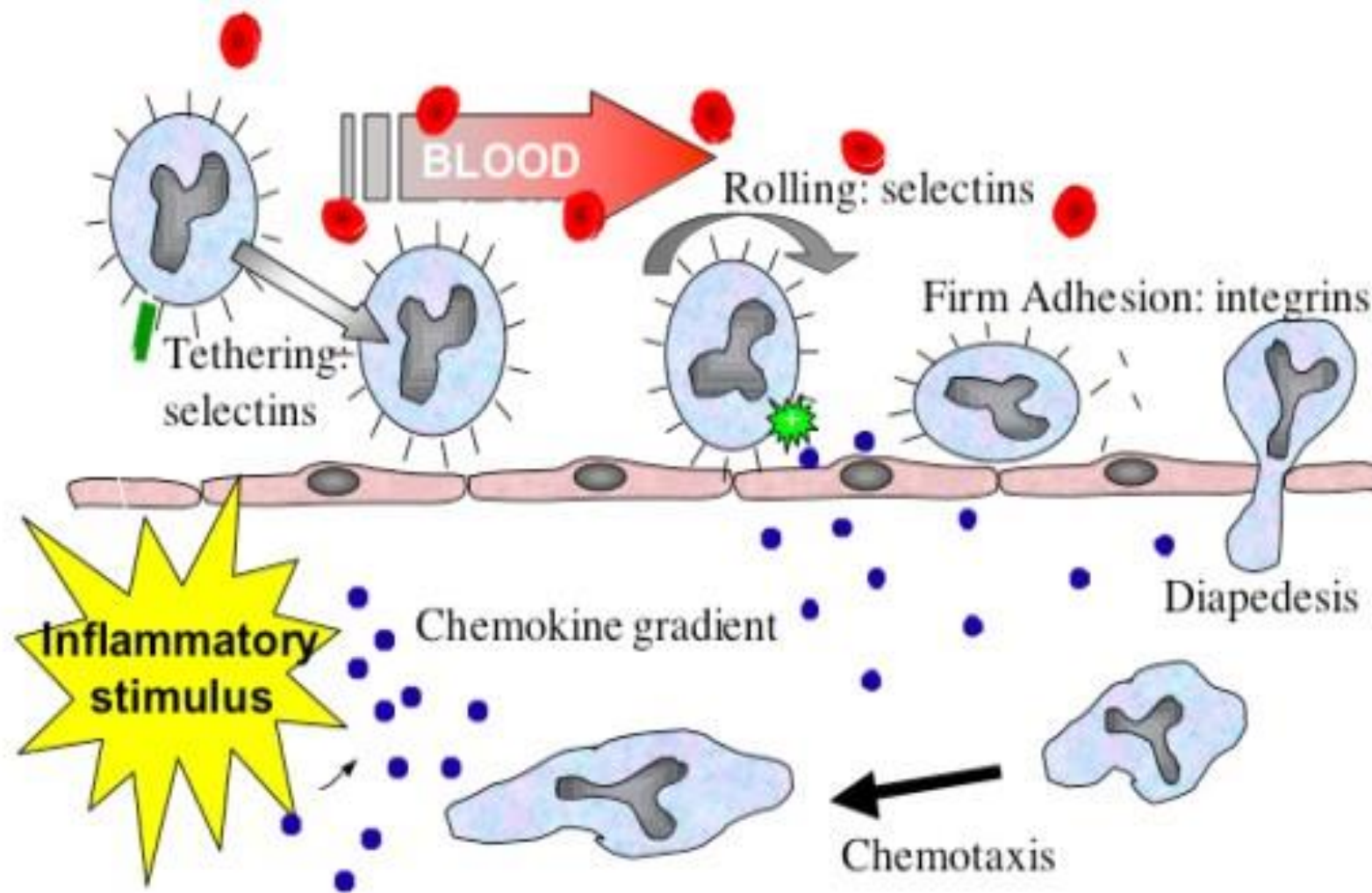
Il riconoscimento nell'Immunità innata

PAMP & PRR

- ▶ Riconoscimento di profili molecolari dei microbi (molecole spesso essenziali per la sopravvivenza dei microbi)
- ▶ LPS
- ▶ Proteine batteriche
 - ▶ N-formil-metionina
- ▶ Mannosio
 - ▶ Glicoproteine e lipoproteine batteriche
- ▶ RNA a doppia elica
 - ▶ Intermedio replicativo nei virus ad RNA



RECLUTAMENTO NEI SITI DI INFEZIONE

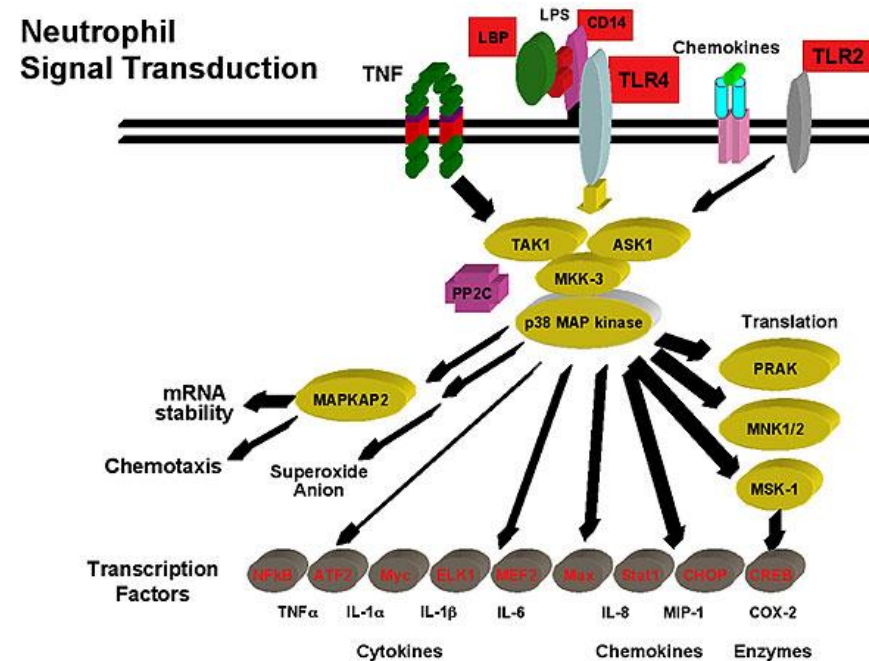


Recettori Toll-like e PAMP

TLR	Localizzazione	Ligando	Origine del ligando
TLR1	Superficie cellulare	Lipoproteina triacilata	Batteri
TLR2	Superficie cellulare	Lipoproteine	Batteri, virus, parassiti
TLR3	Intracellulare	dsRNA	Virus
TLR4	Superficie cellulare	LPS	Batteri, virus
TLR5	Superficie cellulare	Flagellina	Batteri
TLR6	Superficie cellulare	Lipoproteina diacilata	Batteri, virus
TLR7	Intracellulare	ssRNA	Virus, batteri
TLR8	Intracellulare	ssRNA	Virus, batteri
TLR9	Intracellulare	CpG DNA, dsDNA	Virus, batteri, protozoi
TLR10	Intracellulare	Sconosciuto	Sconosciuto
TLR11	Superficie cellulare	Molecola profilina-like di <i>Toxoplasma</i>	Protozoi
TLR12 e TLR13	Ritrovati solo nei topi	Sconosciuto	Sconosciuto

Immunità naturale

- ▶ Mediatori infiammatori
 - ▶ LPS
 - ▶ Proteine leganti LPS
 - ▶ Recettore sul fagocita
 - ▶ Trasduzione del segnale
 - ▶ Trascrizione gene per TNF
 - ▶ Infiammazione
 - ▶ Reclutamento neutrofili

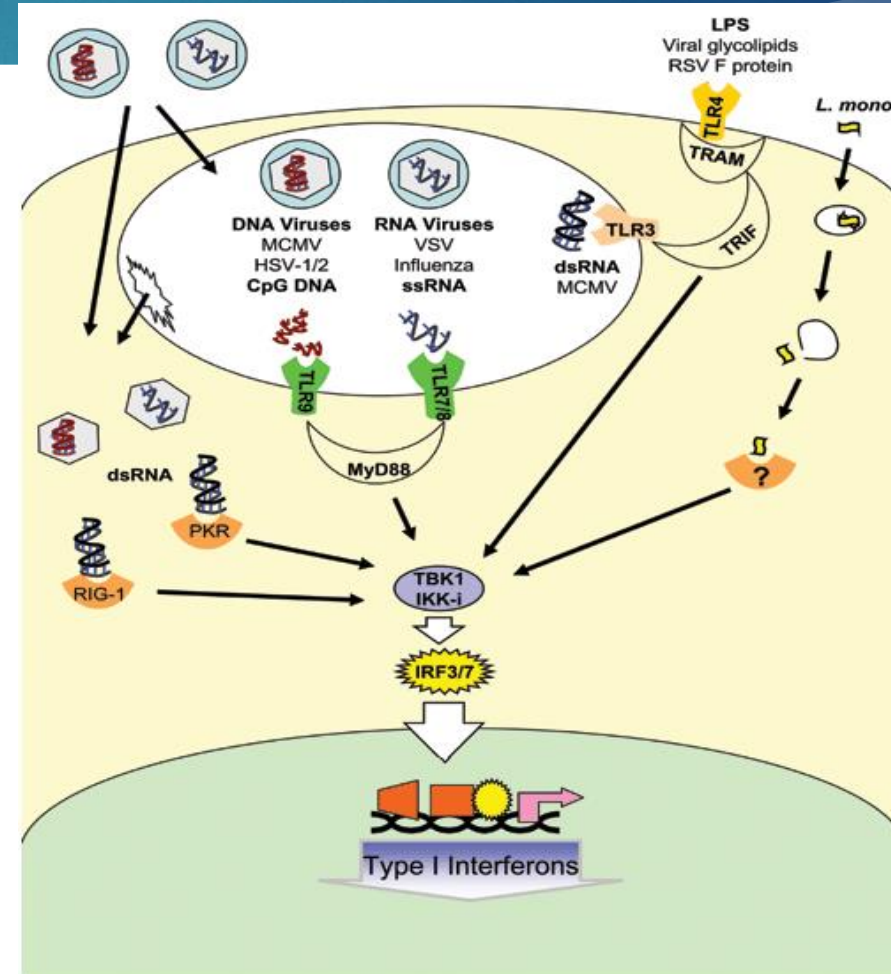


TLRs e SRLV

- ▶ Poco studiati
- ▶ TLR 7 e 8 sovraespressi durante l'infezione
 - ▶ Risposta Th1
 - ▶ Molecole costimolatorie
- ▶ Associazione fra polimorfismi di TLR7 e 8 e infezione
- ▶ TLR9
 - ▶ SNIP Resistenza/Suscettibilità

Interferoni di tipo 1

- ▶ TLR3
 - ▶ dsRNA
 - ▶ NF-kB e IRF-3/7
 - ▶ IFN-1, IntStimGen (ISG)
 - ▶ Fattori di restrizione virale
- ▶ SRLV
 - ▶ Debole induttore
 - ▶ Rallentata maturazione Mo/Mac (strategia?)

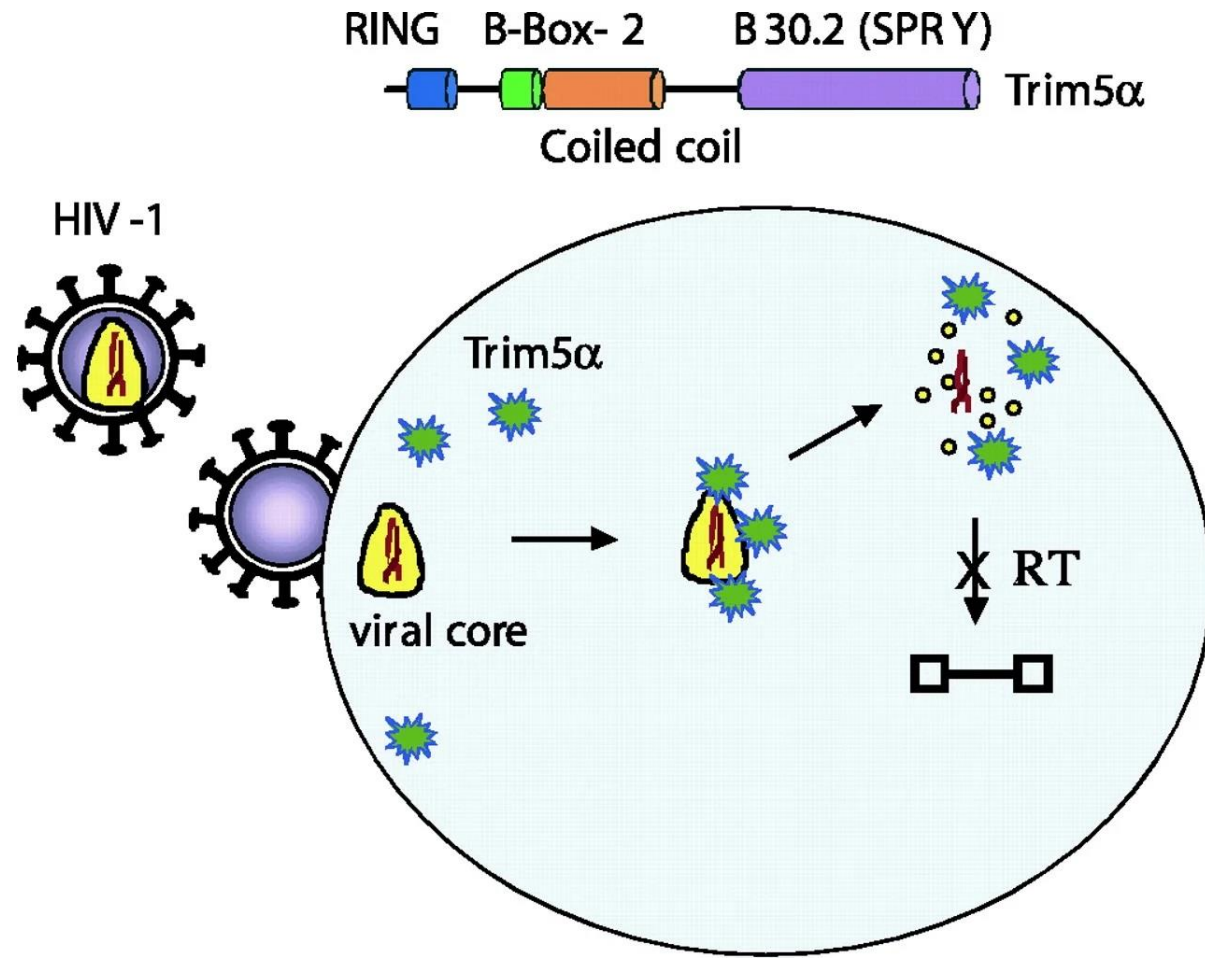


Interferon-stimulated Genes (ISG)

- ▶ Sequenze di DNA (ISRE: interferon-stimulated response element)
- ▶ Legano i fattori di trascrizione per IFN-1 (IRF7)
- ▶ attivati dalla cascata di segnale x IFN-1 (TLRs intracellulari)
- ▶ Rappresentano i principali fattori di restrizione per il retrovirus
 - ▶ Intervengono durante diverse fasi del ciclo replicativo
 - ▶ Esempio di host/pathogen co-evolution (milioni di anni)
 - ▶ Effetto controbilanciato da geni accessori nei retrovirus a genoma complesso

TRIM5α

- ▶ Tripartite motif-containing protein 5 alpha
- ▶ Ring-ubiquitin
 - ▶ Proteasome degradation
- ▶ B-Box CC- auto-assemblaggio
- ▶ PRYSPRY domain
 - ▶ Legame capside virale
 - ▶ variabilità ↔ stipiti diversi



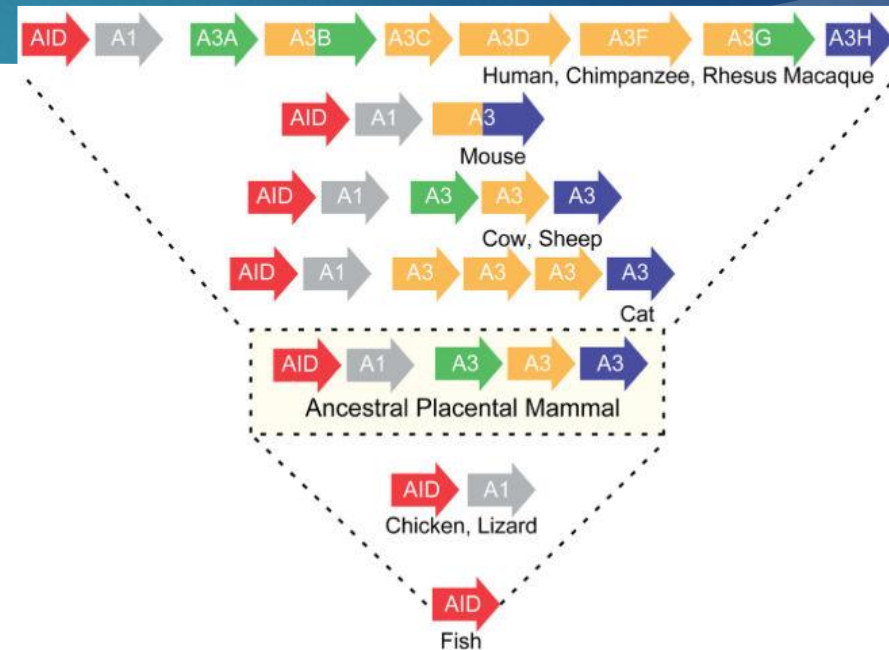
Retrovirus specie adattati

- ▶ Si mantengono nella popolazione suscettibile modificando il capsido in modo da eludere il fattore di restrizione trim5
- ▶ Trim5 come fattore di restrizione eterologo (più efficace nell'inibire la replicazione di retrovirus provenienti da altre specie)
- ▶ SRLV e trim5
 - ▶ In vitro restriction (MVV and sheep trim5: Ramses did)
 - ▶ Elevata variabilità di trim5 (PRYSPRY) giustificata dalla elevata variabilità di SRLV
 - ▶ 4 genotipi, 20 sottotipi, 2 specie ospiti

APOBEC3 family

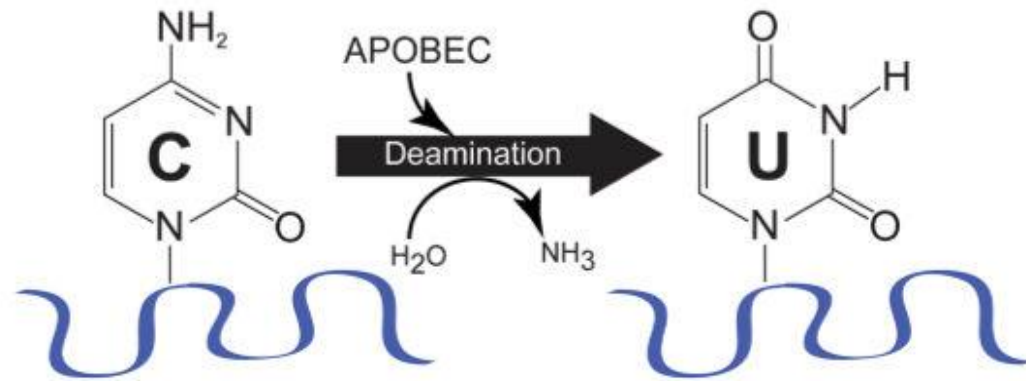
- ▶ Fino a 11 enzimi
 - ▶ Variazione nel numero di copie e polimorfismi
- In risposta alla pressione esercitata dai vari patogeni

- ▶ Meccanismi di restrizione descritti x vari patogeni
- Endo ed extracellulari

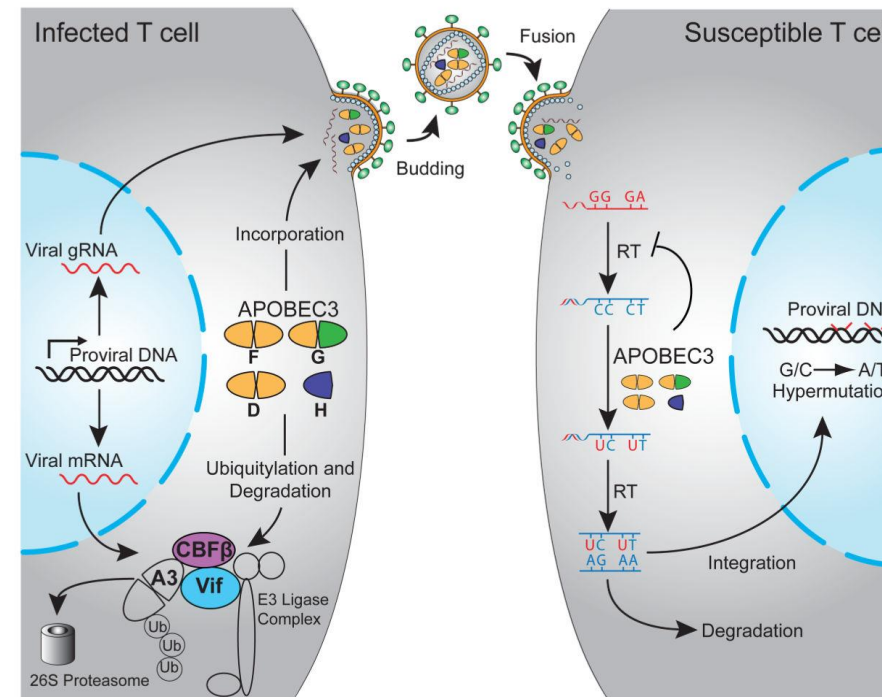


APOBEC3

- ▶ Apolipoprotein B mRNA-editing enzyme, catalytic polypeptide-like 3
- ▶ Citidin deaminasi

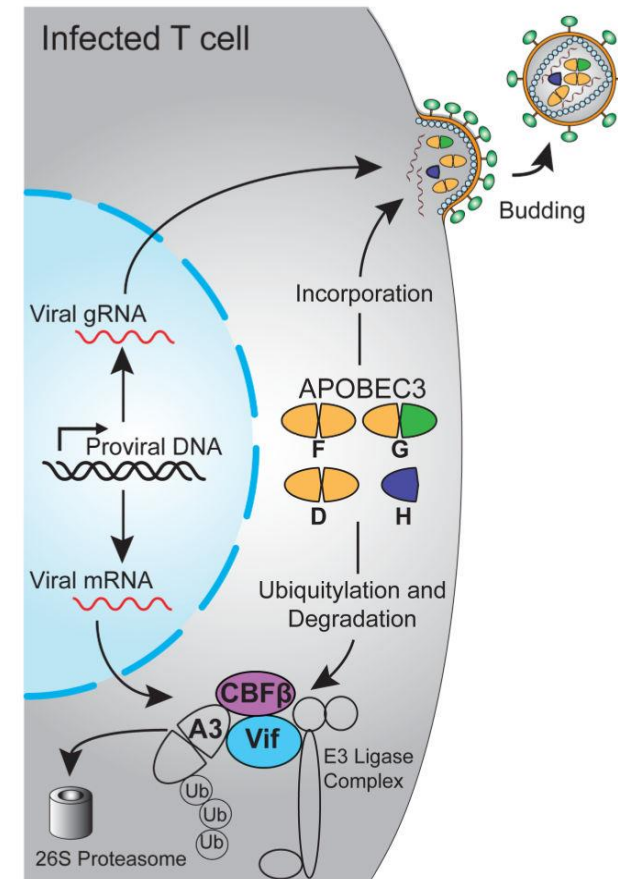


- ▶ Descritto un meccanismo di restrizione deaminasi
- Indipendente: blocco sterico della RT



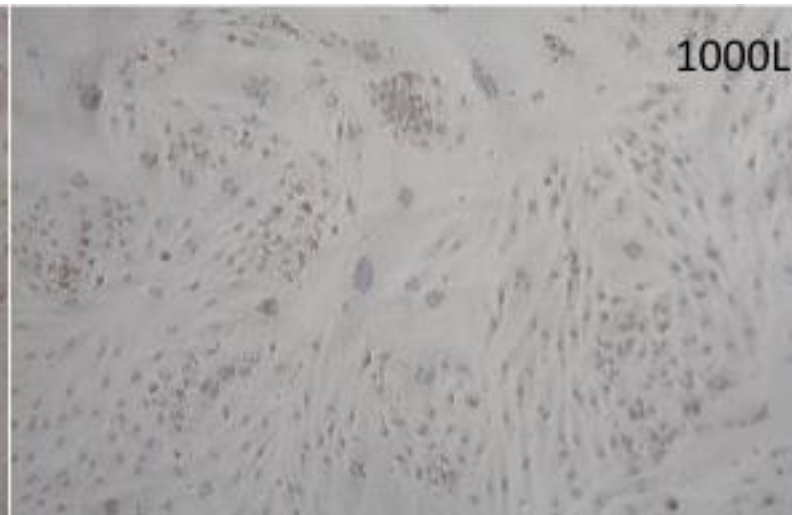
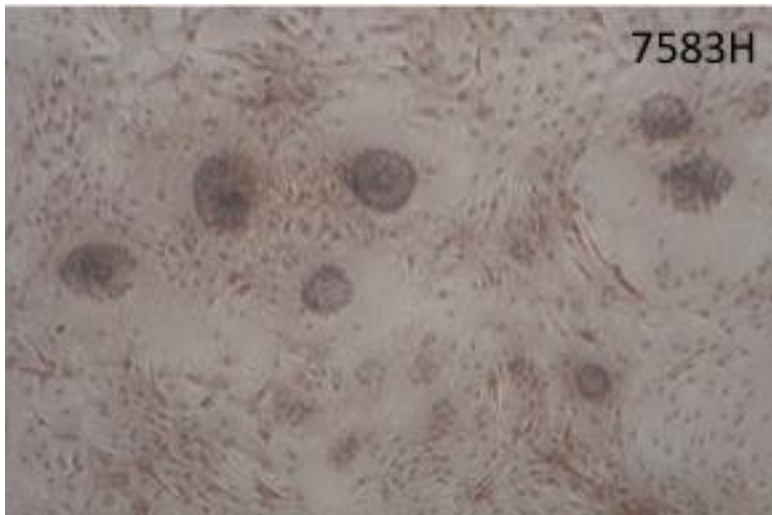
La contromisura dei retrovirus

- ▶ VIF (viral infectivity factor)
- ▶ Gene accessorio in tutti i lentivirus eccetto EIAV
- ▶ Promuove la degradazione di molte proteine A3
- ▶ Ristabilisce la capacità infettante
- ▶ VIF co-evolve con A3 della specie ospite



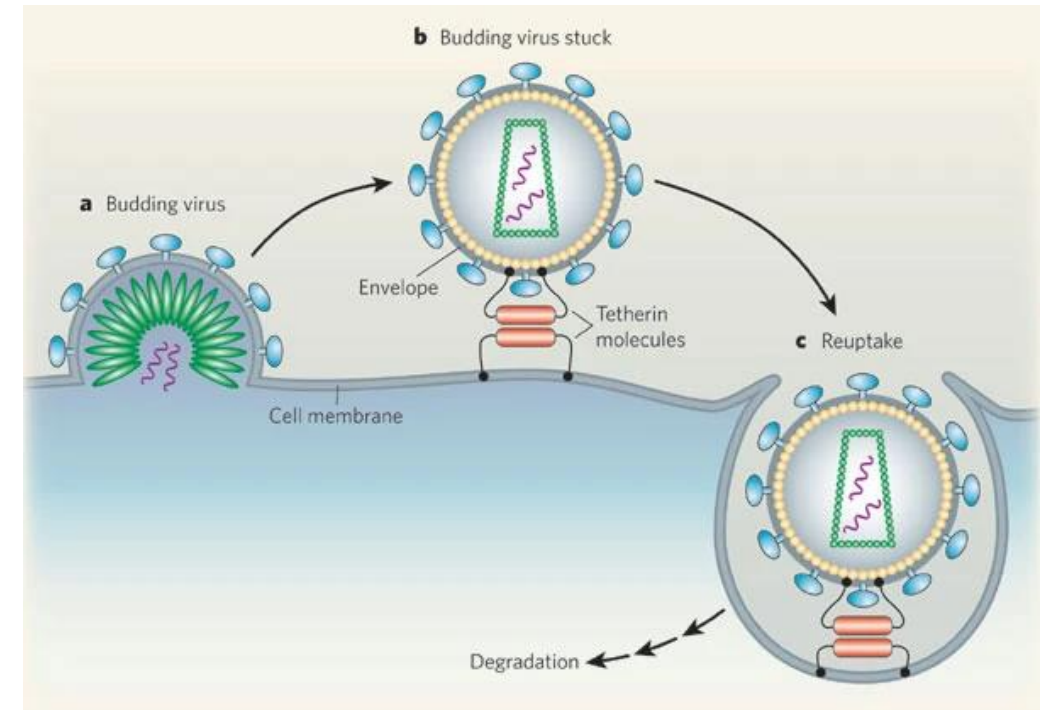
Piccoli ruminanti e APOBEC3

- ▶ Il genoma codifica Enzimi: A3Z1, A3Z2, A3Z3, A3Z2-3
- ▶ A3Z1 risulta resistente a VIF, viene incorporata nelle particelle virali e riduce l'infettività in particolari tipi cellulari (es. Monociti e Macrofagi M1)
- ▶ Nelle capre A3Z1 è sovraespressa (3000X) in cellule ottenute da soggetti con bassa carica virale



Tetherin

- ▶ ISG (Interferon stimulated gene)
- ▶ Blocca il rilascio delle particelle virali durante la gemmazione
- ▶ Degradazione successiva in vescicole endocitiche
- ▶ Attiva verso i virus dotati di envelope
- ▶ Alcuni retrovirus antagonizzano l'attività di tetherin mediante geni accessori (vpu-vpx)



Altri fattori di restrizione

- ▶ TMEM154
 - ▶ Singolo polimorfismo
 - ▶ Meccanismo di restrizione sconosciuto
 - ▶ Attivo su alcuni sottotipi di genotipo A
- ▶ CCR5
 - ▶ Delezione nel promotore associato a bassa carica provirale
 - ▶ Sovraespresso in soggetti con lesioni polmonari severe