



Origine ed evoluzione di Sars-Cov2

SERGIO ROSATI

DIPARTIMENTO DI SCIENZE VETERINARIE, UNIVERSITÀ DI TORINO

Salti di specie

- ▶ Cosa sono i virus
- ▶ Strategie per mantenersi in natura: il serbatoio
- ▶ Virus e malattie
- ▶ Salto di specie
 - ▶ Quando conviene
 - ▶ Quali fattori ne condizionano il successo
- ▶ Alcuni esempi
 - ▶ Il virus dell'influenza
 - ▶ Il virus dell'AIDS
 - ▶ I virus della SARS

Cosa è un virus

*“...a piece of bad news enwrapped in a protein coat”
(D. Baltimore, Nobel prize 1986)*

Strategie per mantenersi in natura

- ▶ Non uccidere il proprio ospite
- ▶ Adottare un serbatoio
- ▶ Stabilire un ciclo di trasmissione all'interno del serbatoio
 - ▶ Infezione acuta
 - ▶ Infezione cronica
- ▶ Compiere un salto di specie (se si creano le condizioni*)

Con quali strumenti?

- Mutazioni, ricombinazioni, riassortimenti

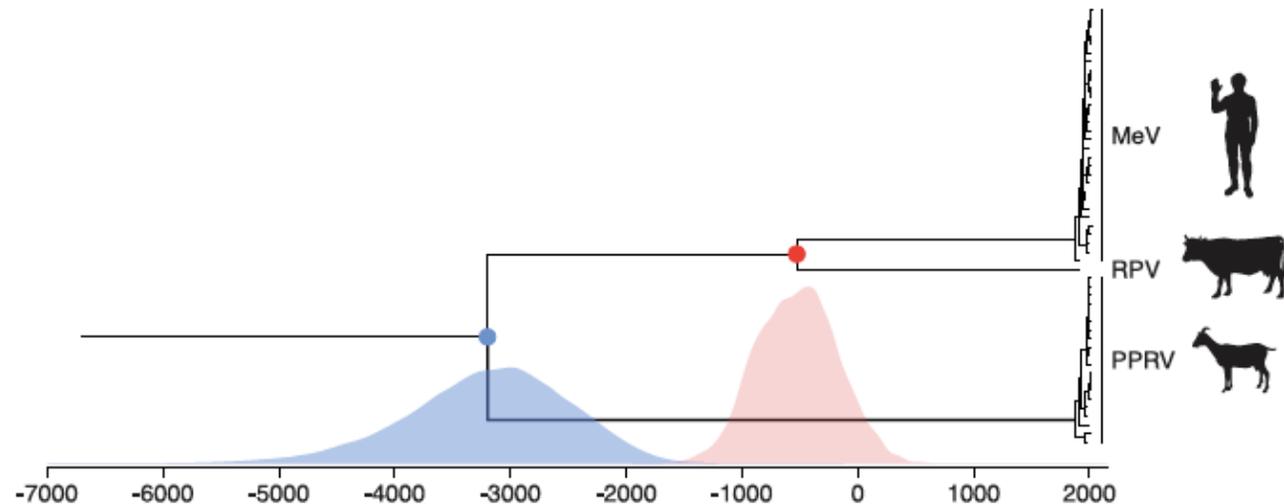
Tutte le nuove malattie hanno un'origine animale

- ▶ Influenza
- ▶ AIDS
- ▶ SARS, MERS, SARS2
- ▶ Hendra e Nipah

La storia delle malattie virali nell'uomo

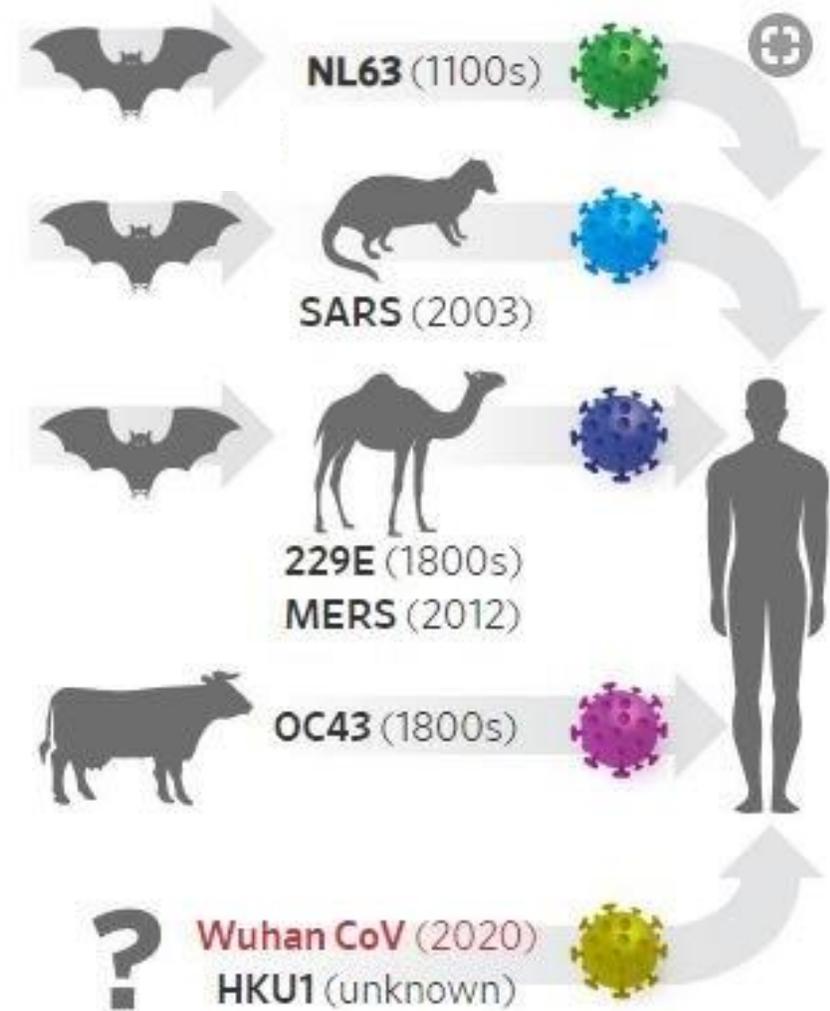
▶ 10000 AC

- ▶ Dal nomadismo alla domesticazione
- ▶ Maggior contatto con gli animali addomesticati
 - ▶ Carnivori, ruminanti, suidi
- ▶ Alcuni salti di specie hanno richiesto tempo per sostenere un'epidemia nella specie umana
 - ▶ Es.: morbillo



Serbatoio di un virus

- ▶ E' una riserva dell'agente
- ▶ Lungo periodo di co-evoluzione
- ▶ Assenza di sintomi
- ▶ Scarso coinvolgimento del sistema immunitario
- ▶ Infezioni tipicamente intestinali



Esempi di serbatoi animali

▶ Pipistrelli

- ▶ Più di 1000 specie
- ▶ 40 milioni di anni di evoluzione
- ▶ Serbatoi dei virus più micidiali
 - ▶ Rabbia, Ebola, Sars, Hendra e Nipah Virus



▶ Primati

- ▶ Febbre gialla, retrovirus AIDS-associati

▶ Roditori

- ▶ Febbri emorragiche

▶ Uccelli

- ▶ Influenza

▶ Uomo (poliomielite)



* Condizioni che favoriscono lo spillover

- ▶ Abitudini alimentari
 - ▶ Es.: dalla Cina rurale ai wet market delle grandi metropoli industrializzate
- ▶ Incremento demografico
- ▶ Erosione dell'ambiente selvatico
 - ▶ deforestazione

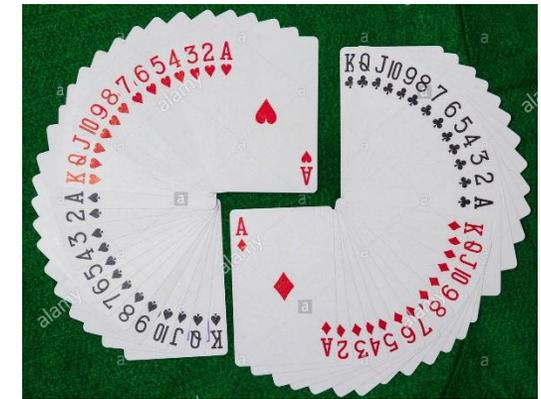
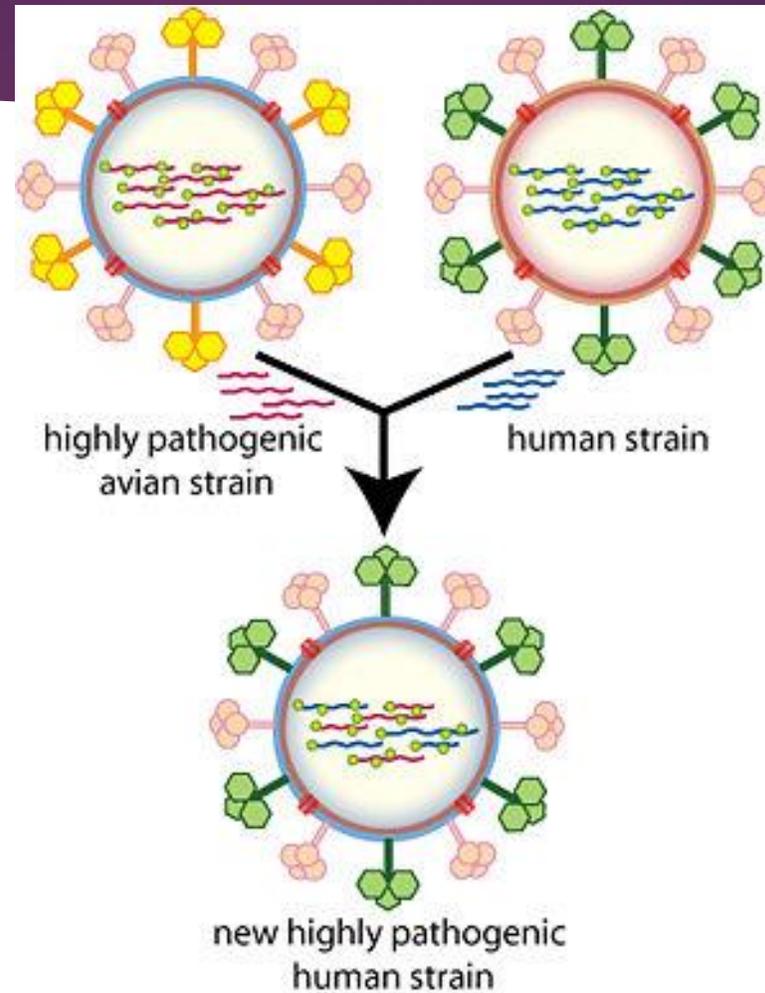
Abitudini alimentari



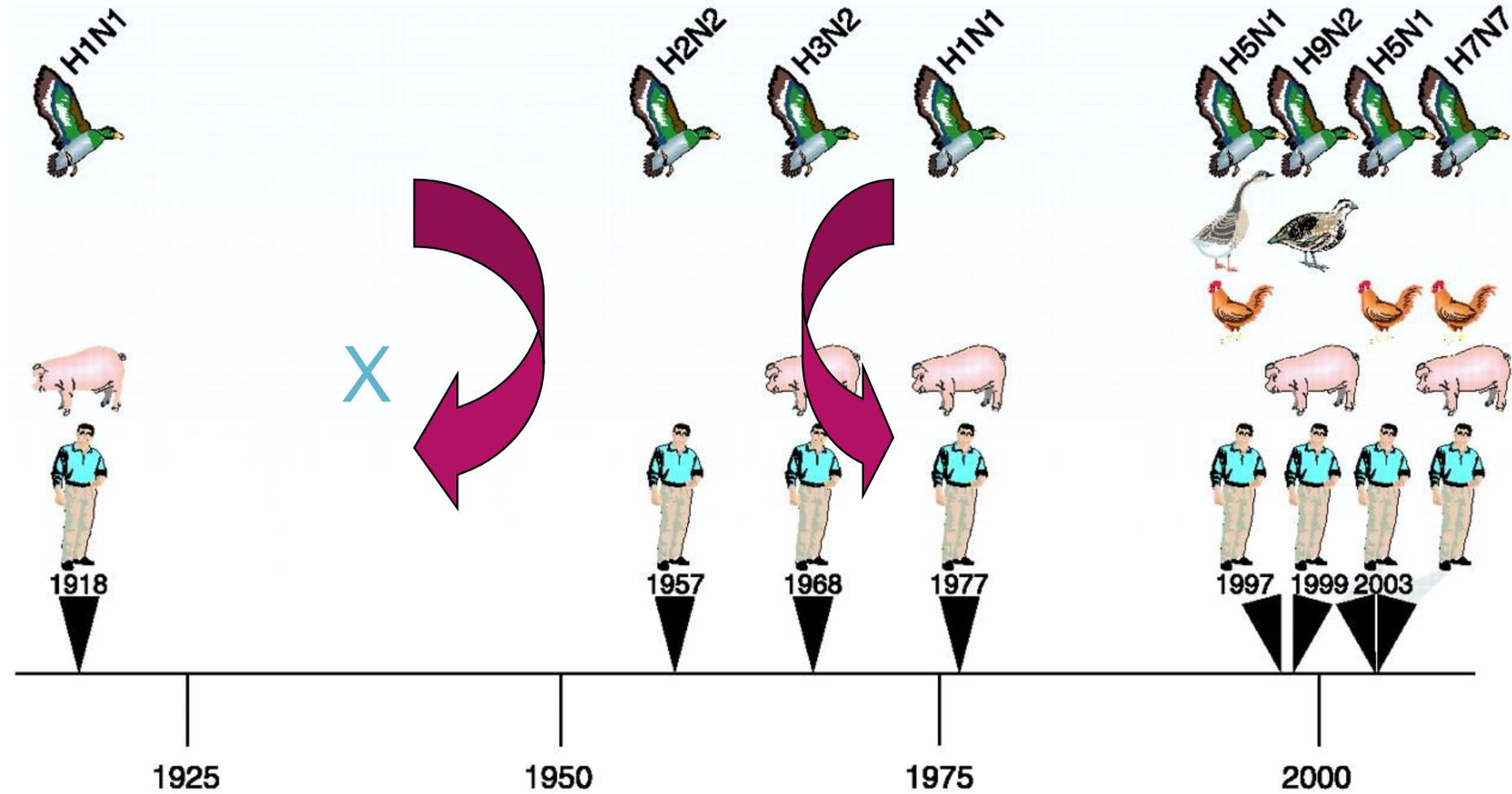
▶ Wet Market

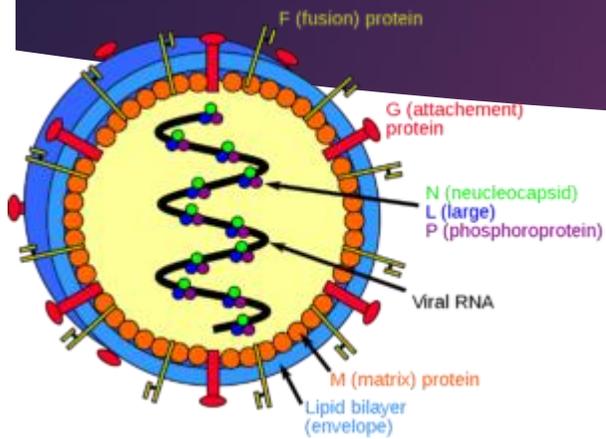
- ▶ Vendita di animali vivi e morti
- ▶ Macellati sul posto
- ▶ Grande varietà di specie in stretto contatto
- ▶ Aumento della domanda di specie selvatiche
 - ▶ Ostentazione di benessere, cure naturali, stravaganze culinarie

Esempio di antigenic shift

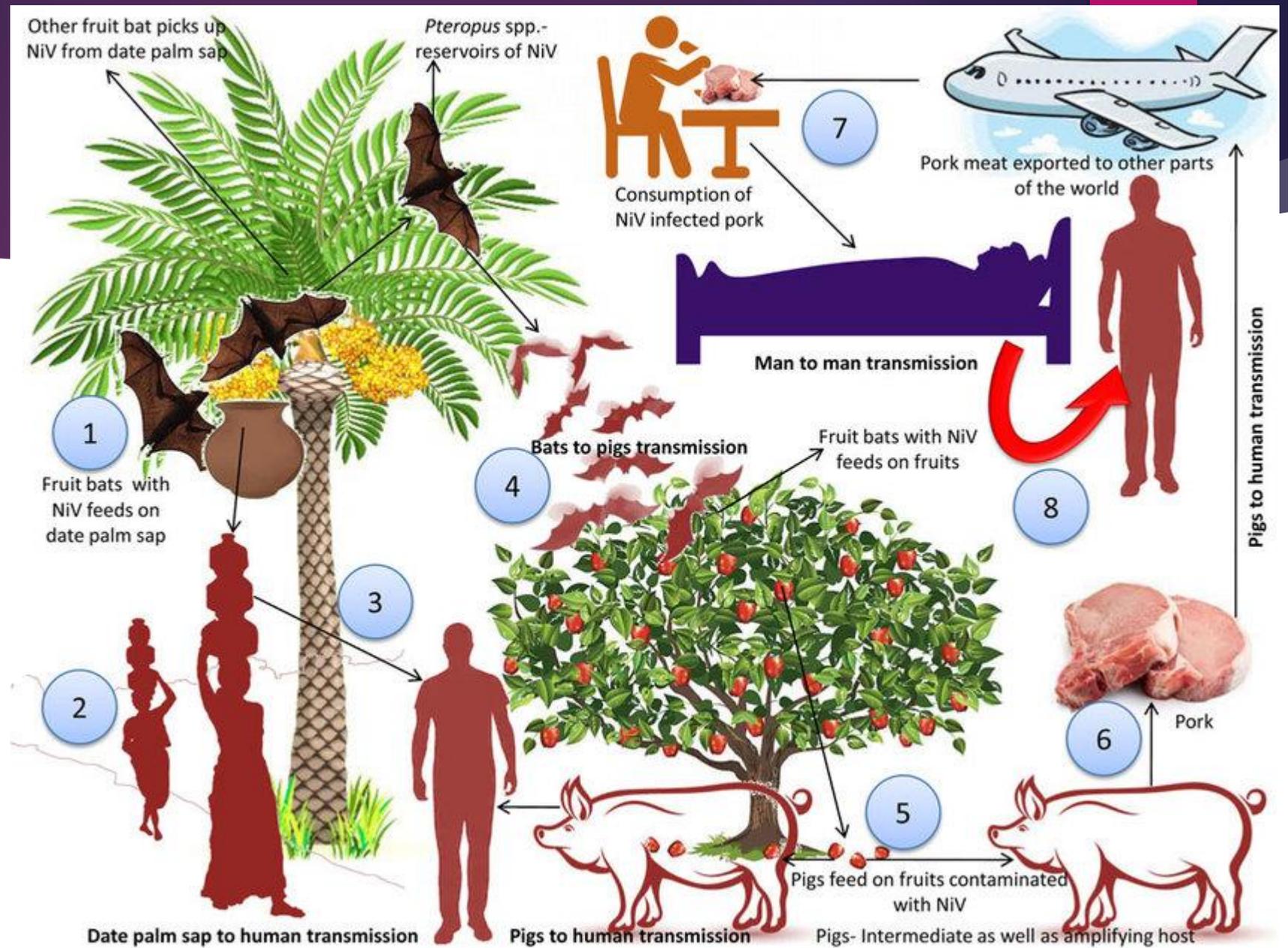


Webby and Webster, 2003

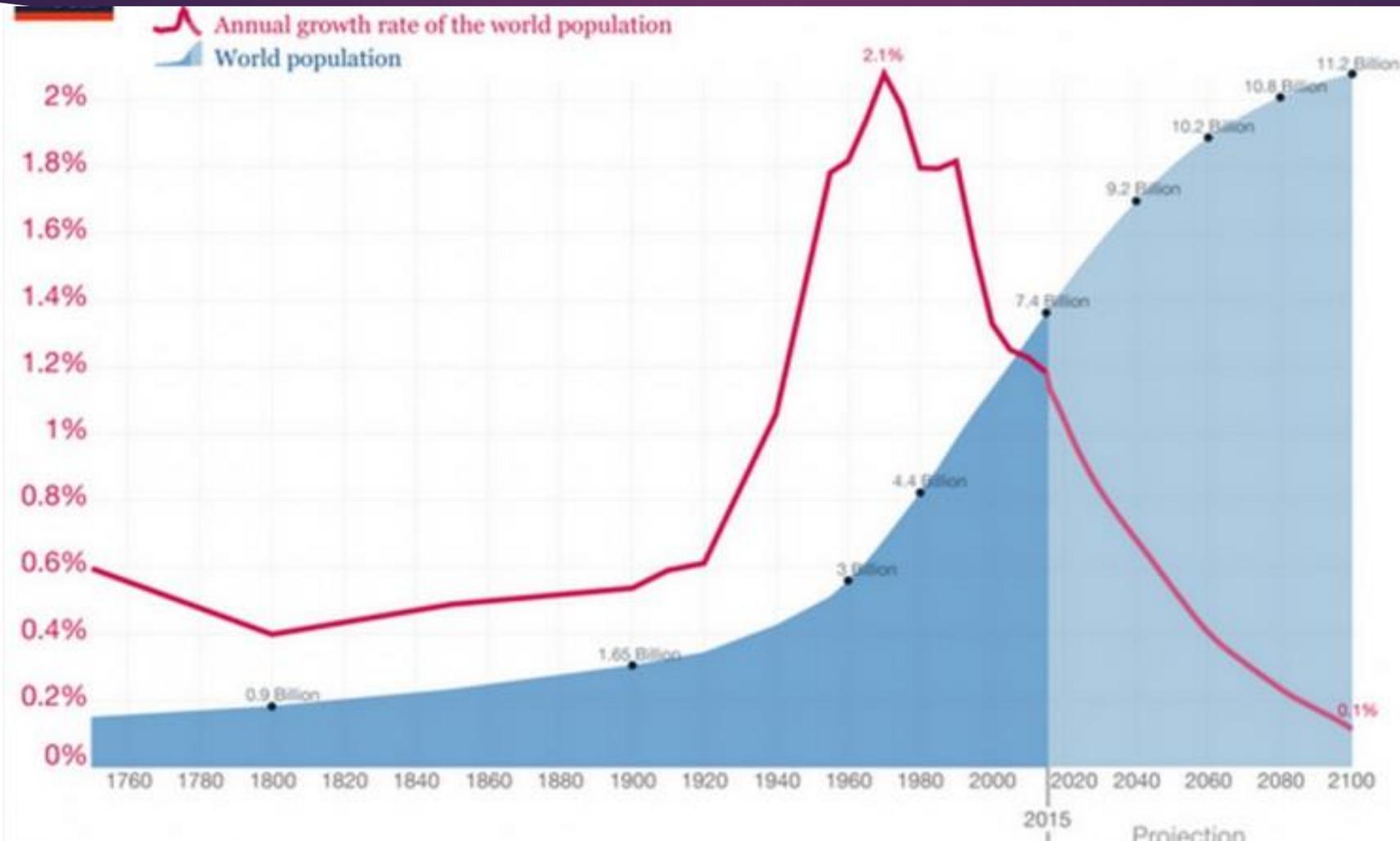




Nipah virus
Malesia-India



Incremento demografico

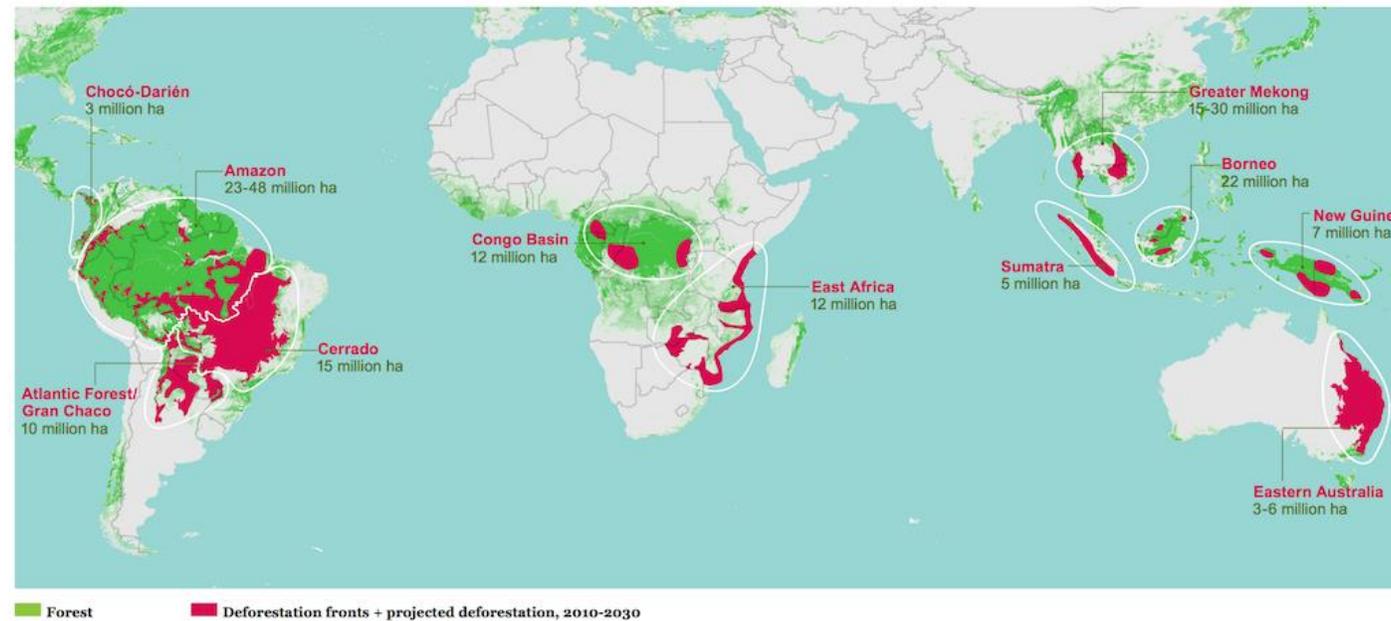


Sovraffollamento

Kinshasa
1908
(Leopoldville)
10 mila abitanti
2020
17 milioni di
abitanti

deforestazione

- ▶ Aumento aree coltivate
- ▶ Aumento i



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



SIVa



cercopiteco



SIVb



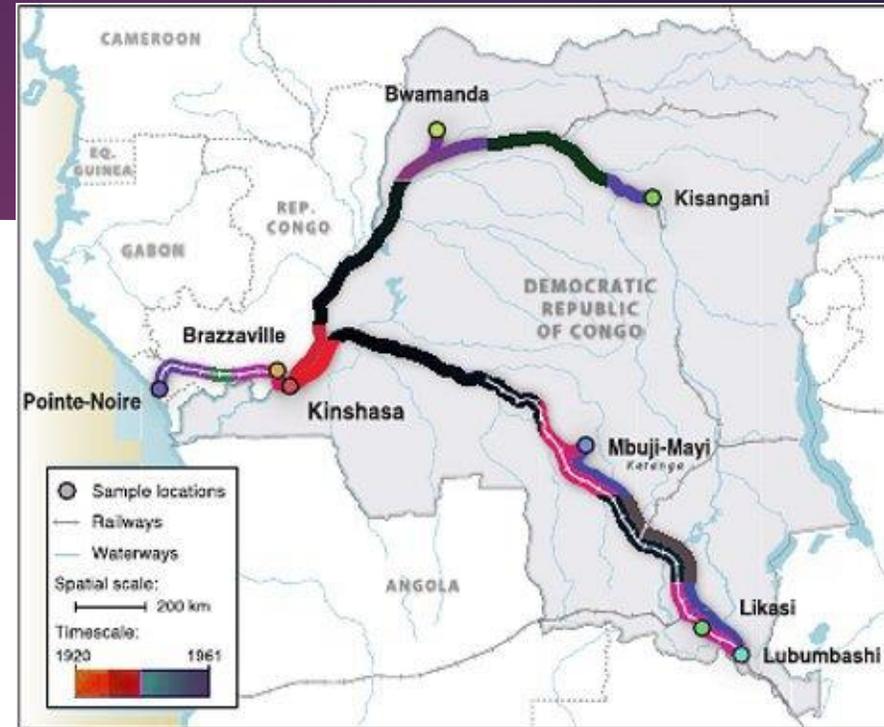
SIVc
scimpanze



Spillover (1909±3)



HIV



1920-1960 Kinshasa

Aumento densità popolazione

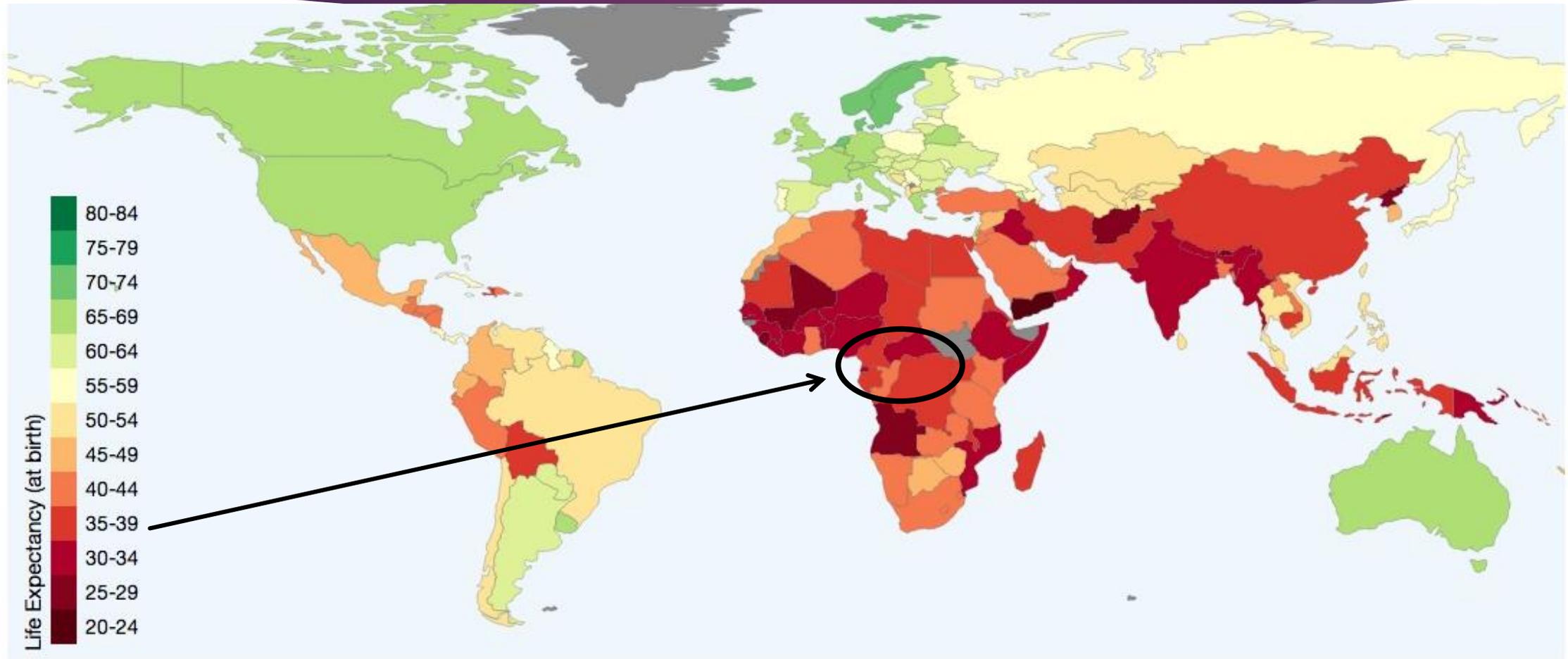
Squilibrio maschi/femmine

Cambiamento costumi sessuali

Campagne sanitarie (trypanosomiasi, sifilide, lebb)

Uso di siringhe non sterili

Aspettativa di vita nel 1950



HIV1 diventa pandemico

Gruppo M sottotipo B:

1960

Il Congo belga diventa indipendente

Repubblica Democratica del Congo

Scarsa scolarizzazione

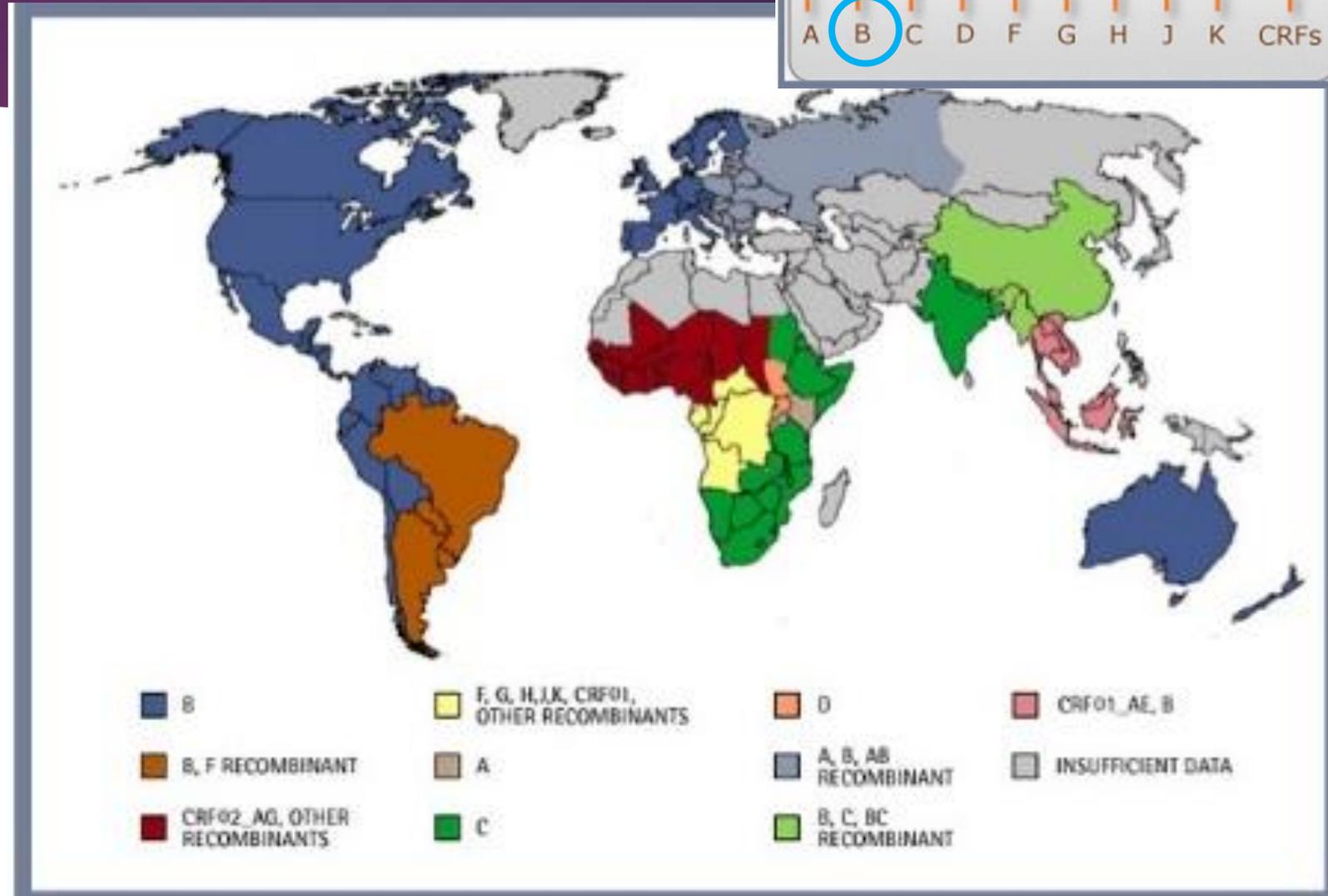
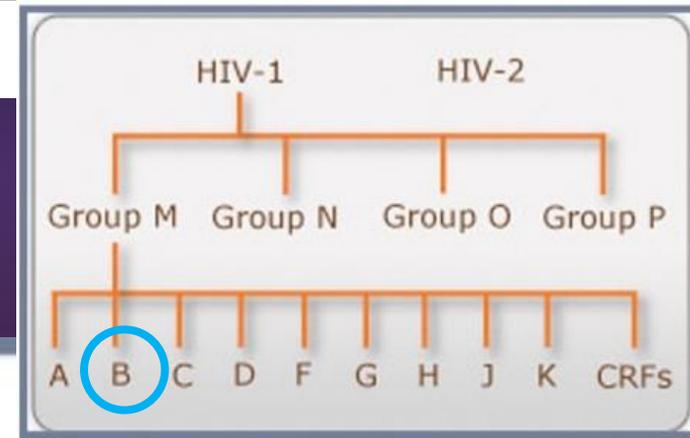
Progetti UNESCO promuovono il

Reclutamento da Haiti (4-5000)

1970 rientro in patria da sieropositivi

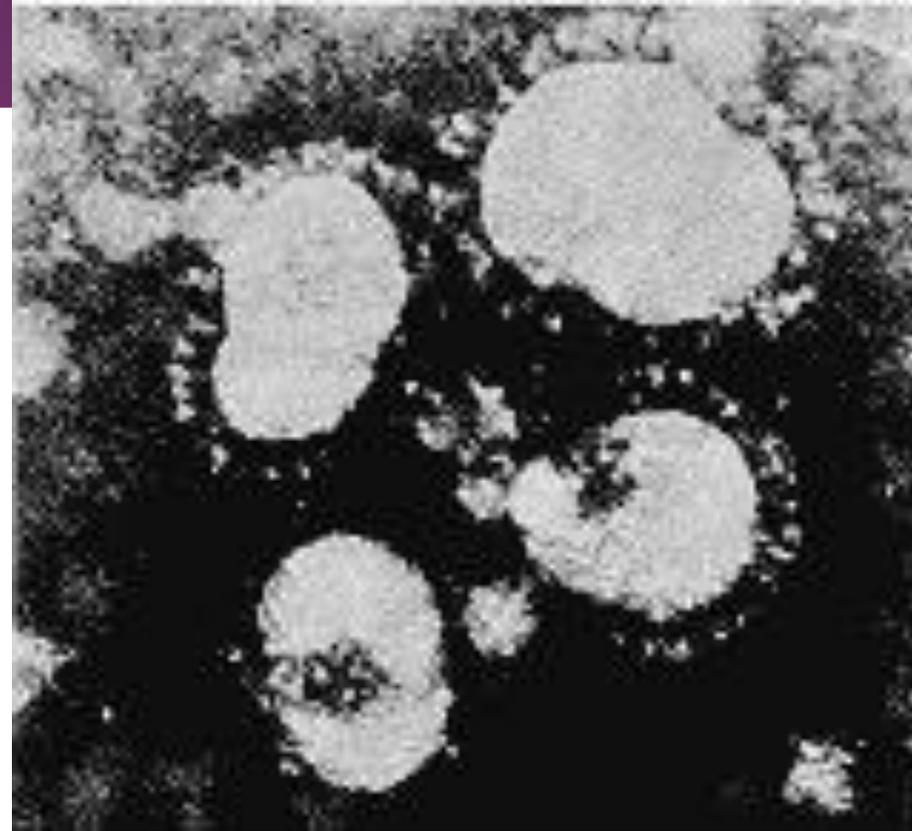
1970-1980

commercio di plasma ematico



Coronaviridae

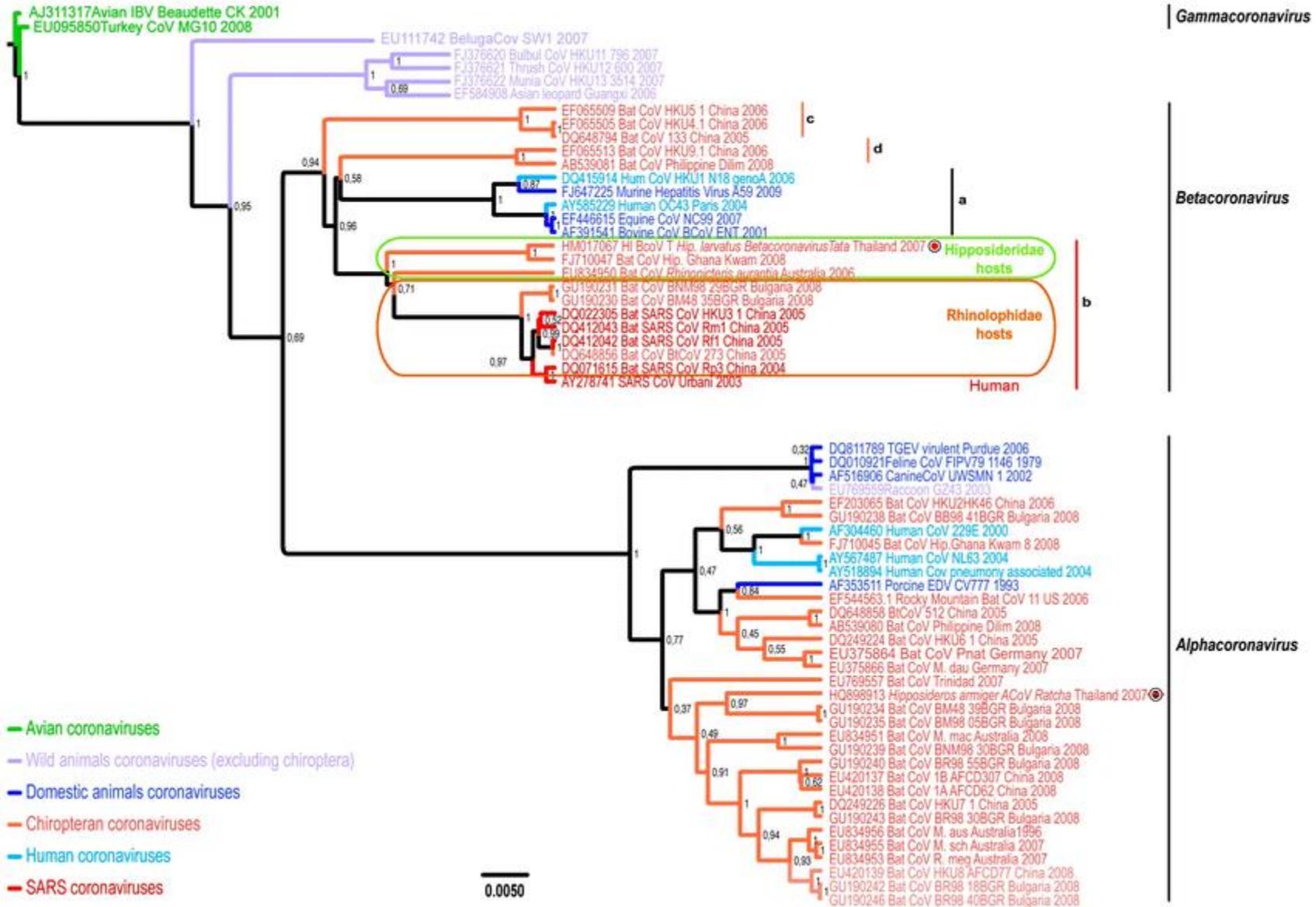
- ▶ Virus sferici (80-160nm), a simmetria elicoidale, dotati di envelope
- ▶ Peplomeri a forma di petalo
- ▶ Genoma: RNA monocatenario (+)



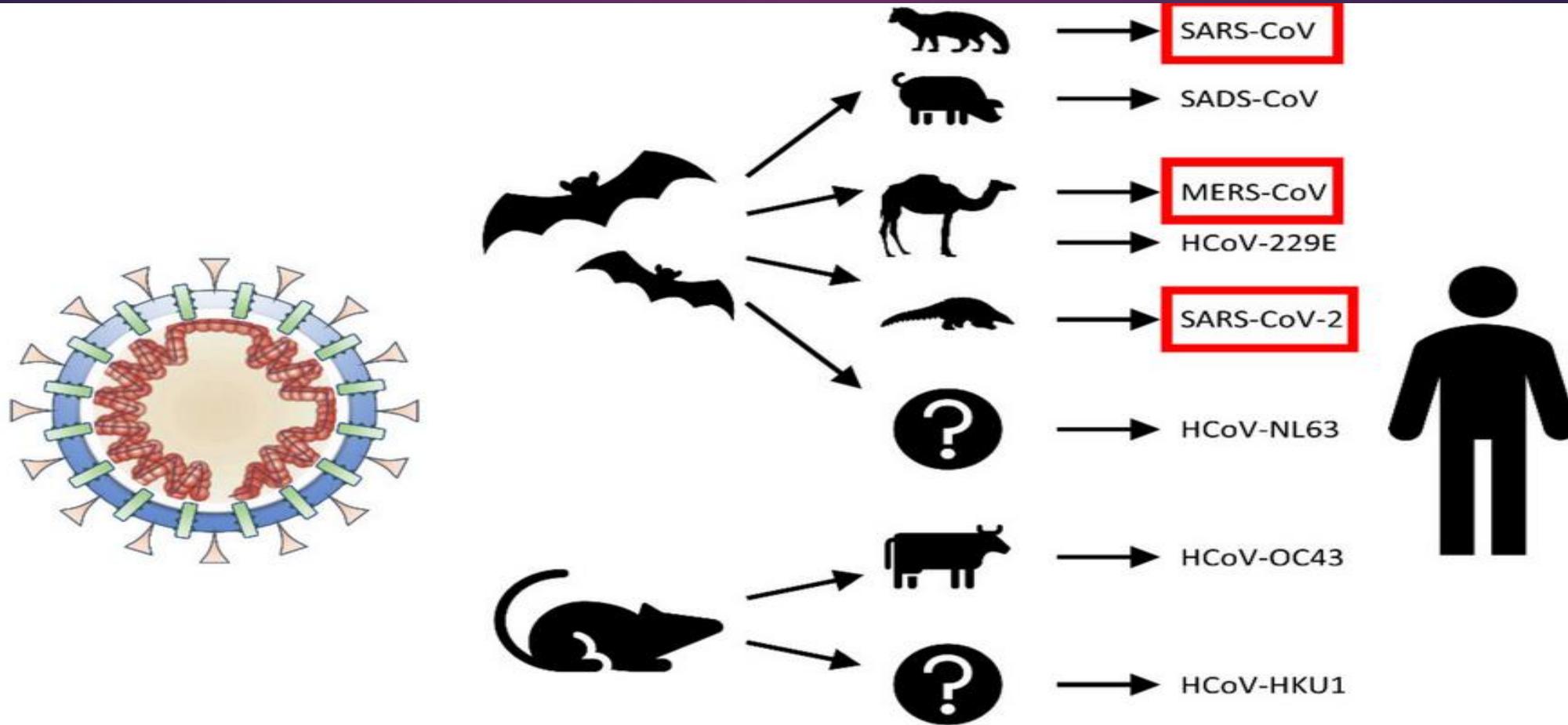
Meccanismi di rapida evoluzione nei coronavirus

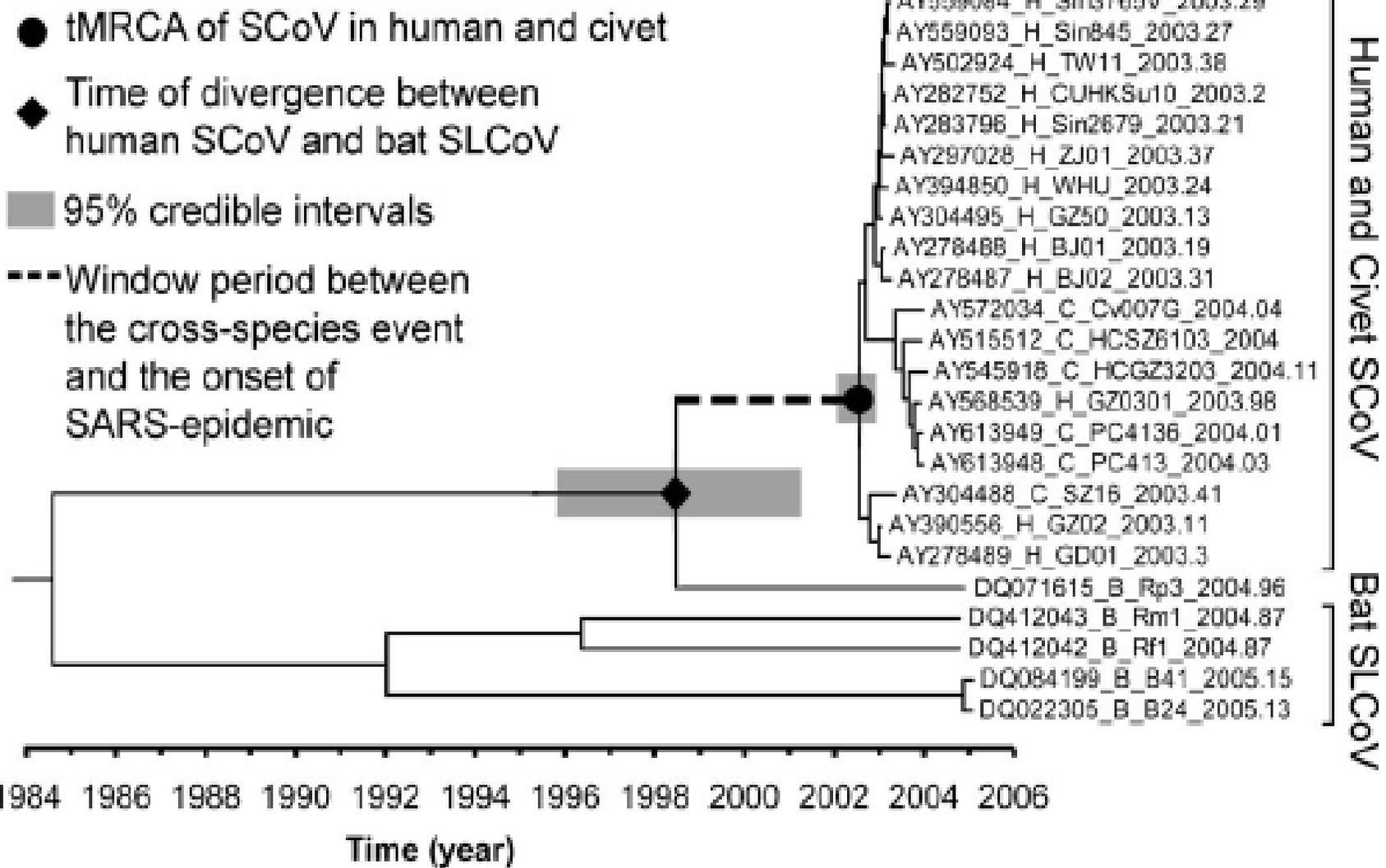
- ▶ Genoma di grandi dimensioni
 - ▶ Le mutazioni si accumulano
 - ▶ Massive delezioni o ricombinazioni condizionano la virulenza
 - ▶ Peritonite infettiva del gatto
 - ▶ Variante respiratoria della TGE del suino

1A

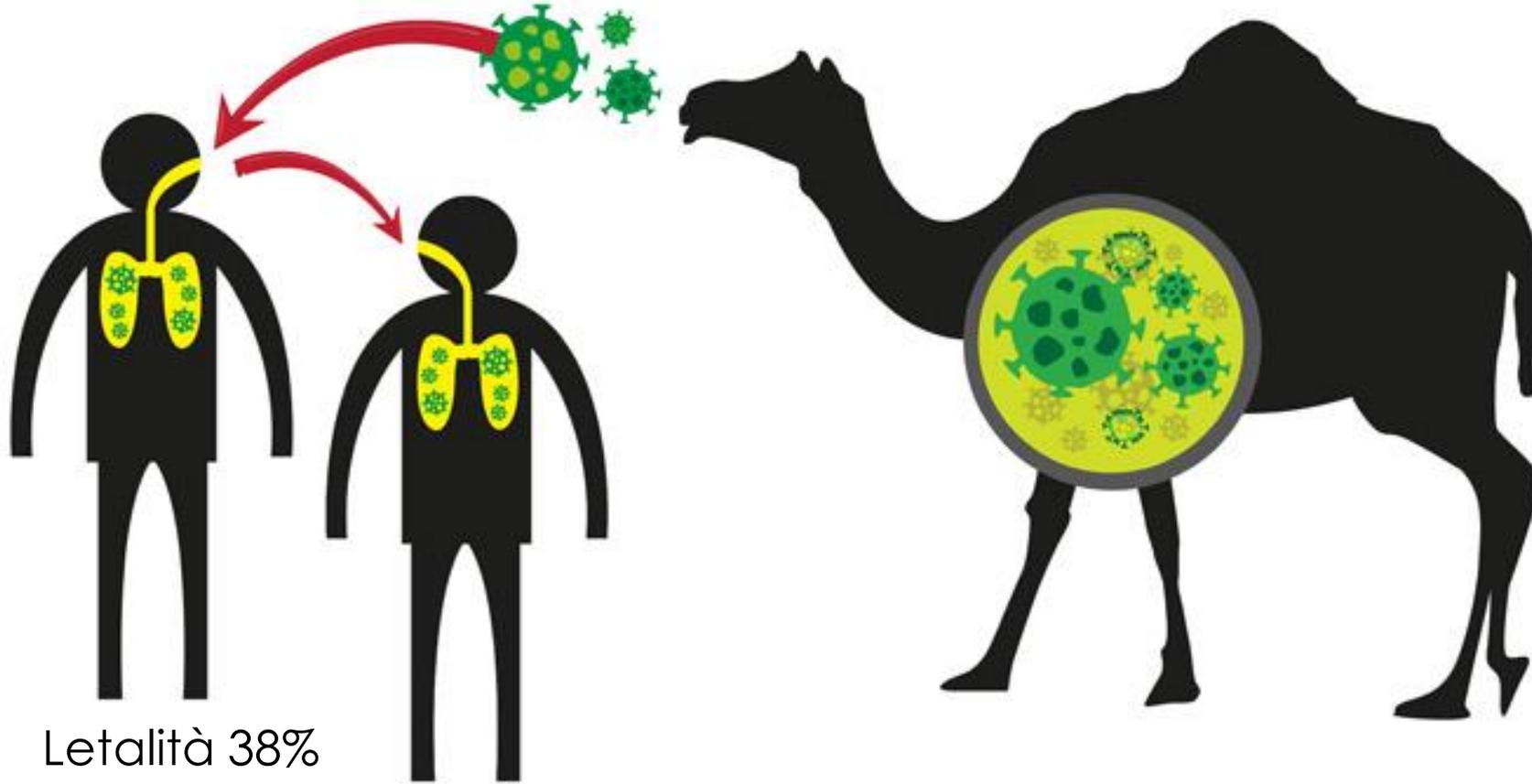


Origine zoonotica





2012-2015

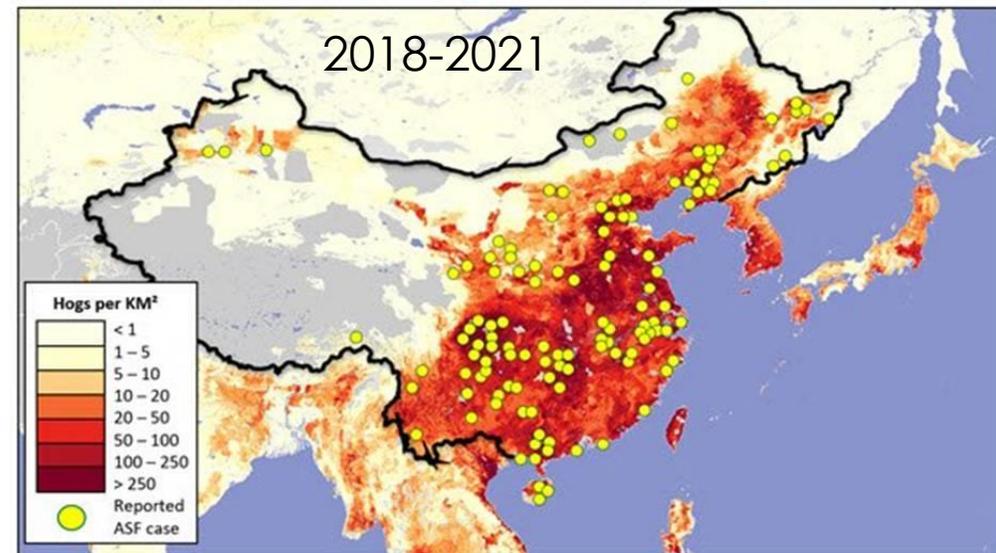


modified after @crystalayemedia/fotoloia.com

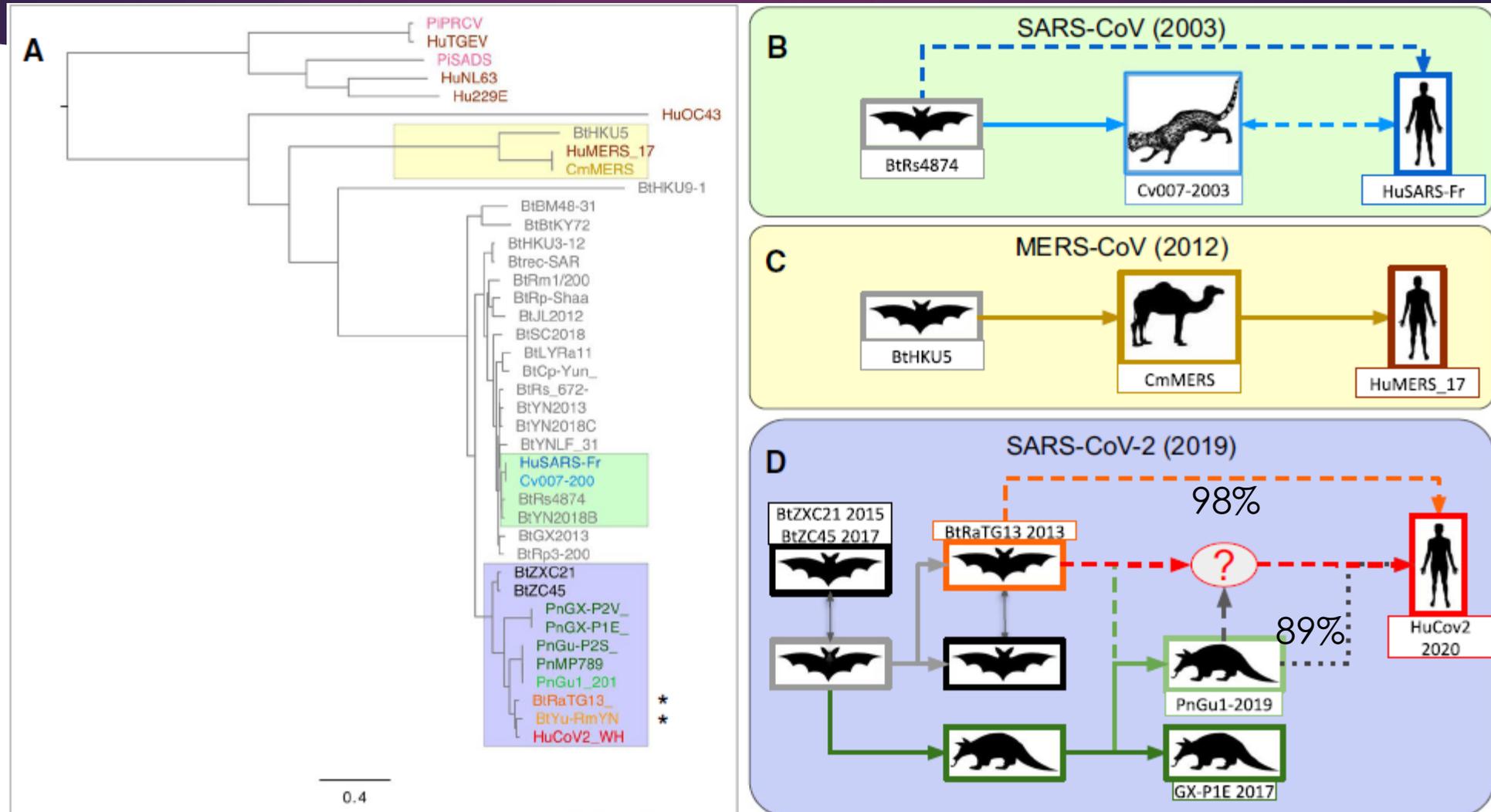
MERS-COV
Middle East Respiratory Syndrome

Fattori che hanno condizionato la pandemia da covid-2019

- ▶ $1,5 \times 10^9$ bocche in più da sfamare
- ▶ Tradizioni culinarie rurali mantenute nelle metropoli industrializzate
- ▶ Maggiore domanda di fonti proteiche alternative
 - ▶ Grave epizoozia di peste suina africana in Cina
- ▶ 80% di infezioni asintomatiche
- ▶ Efficace trasmissione orizzontale



Approccio filogenetico (whole genome)



Approccio affinità recettoriale (RBD-ACE2)

Five key amino acids for ACE2 in the receptor-binding domain (RBD) of S1 subunit of the spike (S) protein

Four mutations
L-L-Y-D-H

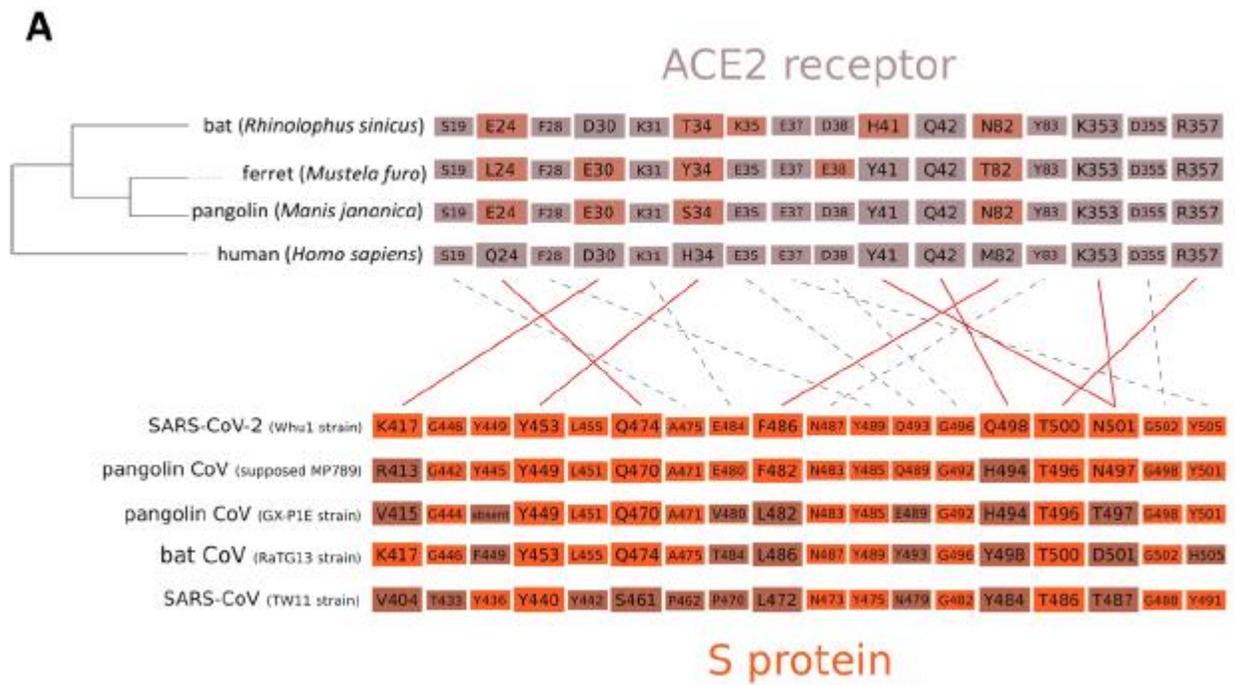


458L-488F-495Q
503N-507Y



98%

L-F-Q-N-Y

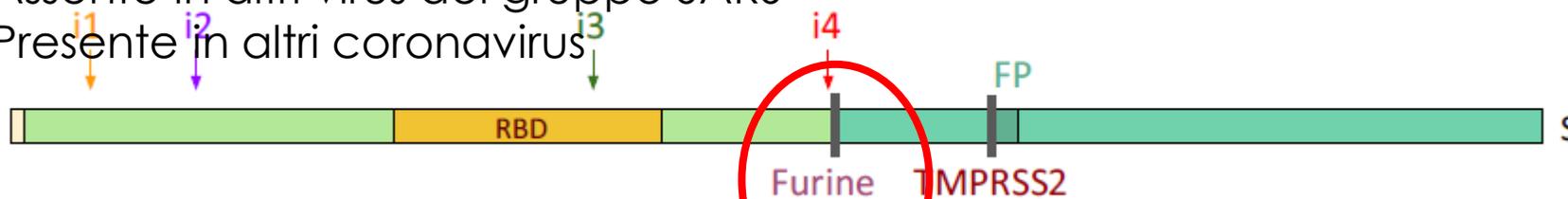
Sars-Cov2 acquisisce un' inserzione

Proteasi Furine-like

Promuove il clivaggio S1/S2; Facilita l'ingresso del virus nelle cellule umane

Assente in altri virus del gruppo SARS

Presente in altri coronavirus



D

Strain	Sequence (residues 690-700)
HuCoV2_WH01_2019	QTQINS <i>i4</i> PRRARSWASQSIIAY
BtRaTG13_2013_Yunnan	QTQINS---RSVASQSIIAY
PnGX-P1E_2017	HSMSSL---RSVNORSIIAY
PnGX-P2V_2018	HSMSSF---RSVNORSIIAY
PnGu1_2019	QTQINS---RSVSSQAI IAY
BtZC45	HTASIL---RSTSOKAIVAY
BtZXC21	HTASIL---RSTGOKAIVAY
BtYu-RmYN02_2019	NSPAAR---VGTNSIIAY
BtYN2013	HTASTL---RSIGOKSIVAY
BtHKU3-12	HTASVL---RSTGOKSIVAY
BtGX2013	HTASVL---RSTGOKSIVAY
BtYN2018B	HTVSSL---RSTSOKSIVAY
BtRs4874	HTVSSL---RSTSOKSIVAY
Cv007-2004	HTVSSL---RSTSOKSIVAY
HuSARS-Frankfurt-1_2003	HTVSL---RSTSOKSIVAY

.690.....700.....

Potential furin recognition motif in the S1/S2 cleavage site for viral entry

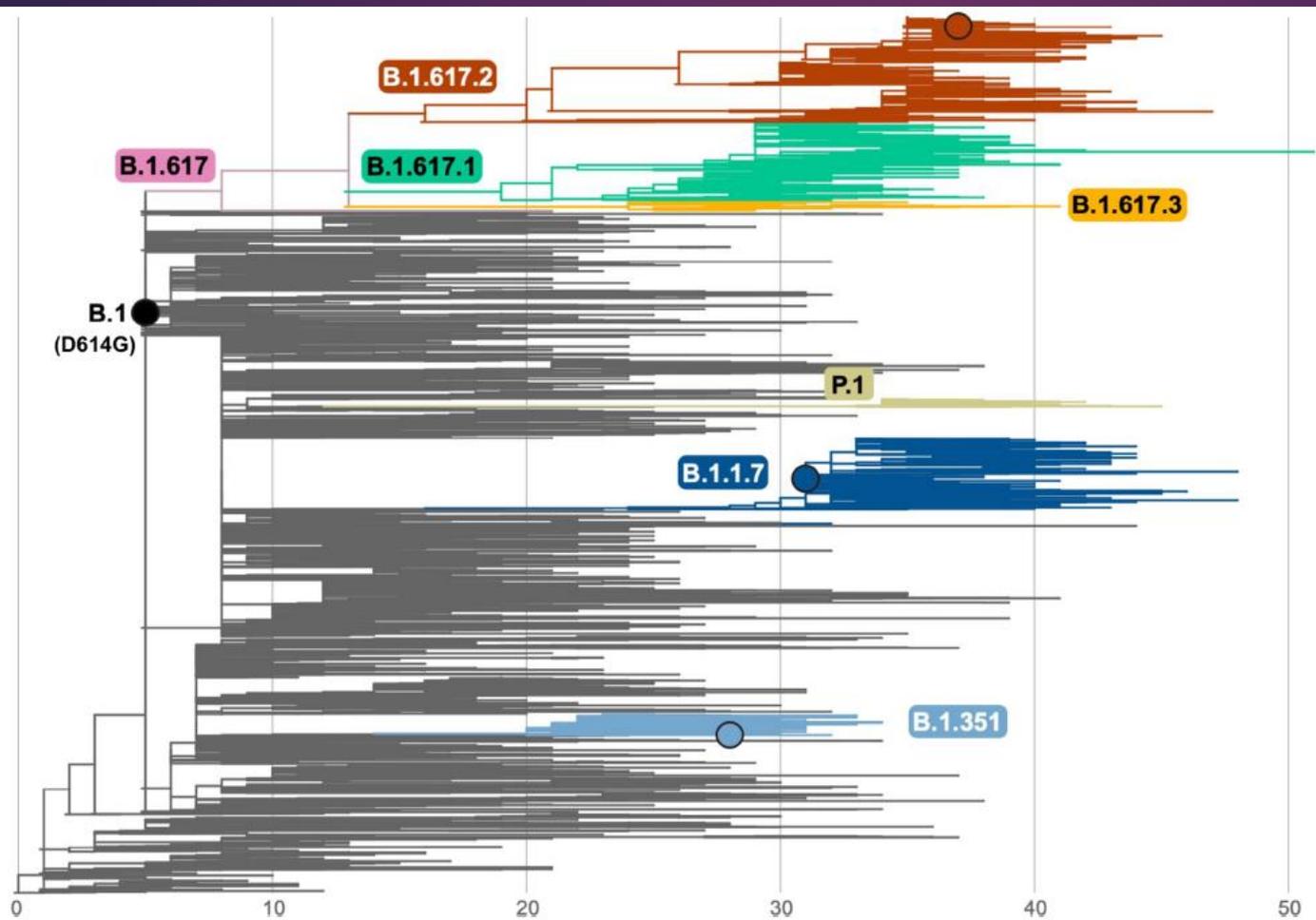
Approccio iatrogeno

- ▶ Esperimenti di “Gain of function”
 - ▶ Aumento di virulenza o infettività di virus mediante manipolazione genetica in condizioni di massima biosicurezza
- ▶ 2011
 - ▶ Studio sui fattori di virulenza del virus influenzale H5N1
 - ▶ Pubblicato senza dettagli sulla metodologia
- ▶ 2000 ad oggi
 - ▶ Notevoli progressi nella reverse genetics (manipolazione degli RNA virus)
 - ▶ Nuovi virus per via sintetica in meno di un mese

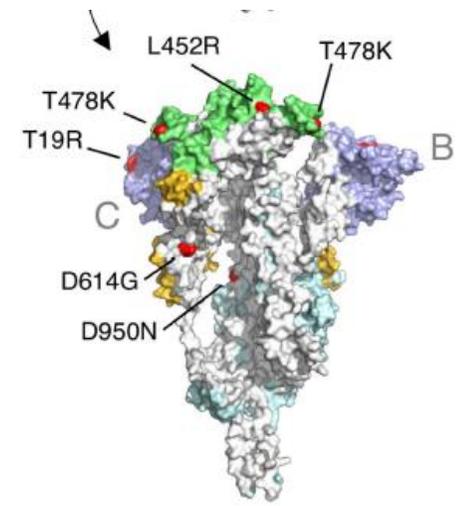
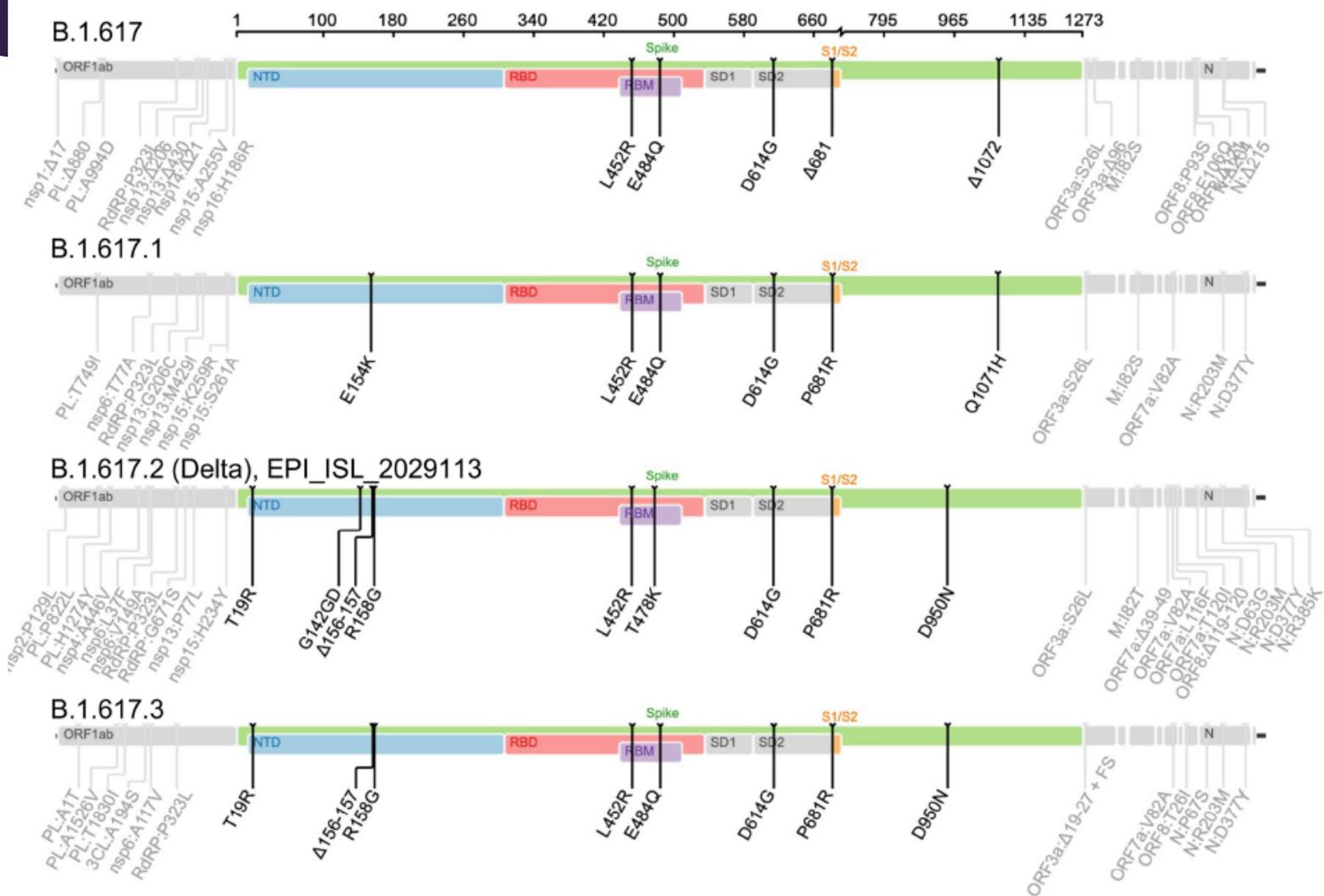
La comunità scientifica si divide

- ▶ Origine zoonotica (naturale)
 - ▶ Ospite intermedio ?
 - ▶ Mutazioni puntiformi e ricombinazioni
 - ▶ Filogenesi difficile x l'effetto mosaico di diversi eventi evolutivi occorsi fra virus diversi in tempi diversi
- ▶ Origine sintetica (gain of function)
 - ▶ La reverse genetics lascia tracce (non visibili sul genoma di SARS-Cov2)
- ▶ Origine intermedia
 - ▶ Adattamento di un virus animale su cellule umane in vitro e dispersione accidentale da un laboratorio di massima sicurezza

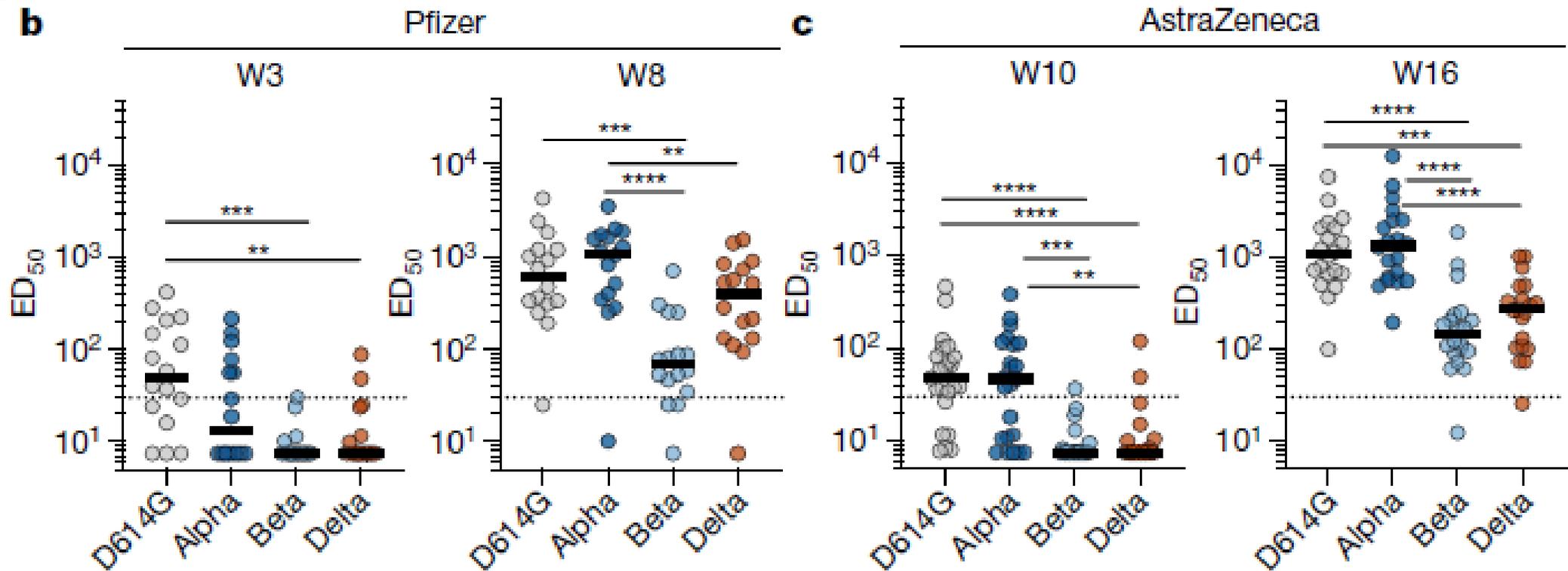
Evoluzione di Sars Cov-2



La variante Delta (progressivo adattamento alla nuova specie)



Varianti e vaccini



Perché è importante vaccinare i guariti

