

Virusların Evrimi

O. Şadi YENEN

6 Ekim 2016, İstanbul

Viruslar ve evrim – Neden önemli ?

- Modern viruslar nasıl gelişti – öncülleri nelerdir, konaklarına paralel olarak nasıl evrimleştiler
- Evrim yasasının incelenme modeli – yüksek replikasyon oranları, basit genom yapısı, geniş topluluk ölçeği, yüksek mutasyon oranları
- Tek konak içerisindeki evrimleşme – değişen özellikler: immün kaçış, antiviral direnci, değişen virulans

Evrimsel biyolojide yaklaşımlar...

- **Tip** olarak yaklaşım (*typological thinking*)
 - **Topluluk** olarak yaklaşım (*population thinking*)
 - **Soyağaçsal** yaklaşım (*tree thinking*)
-
- **Ağsal** yaklaşım (*network thinking*)

Virus nedir?

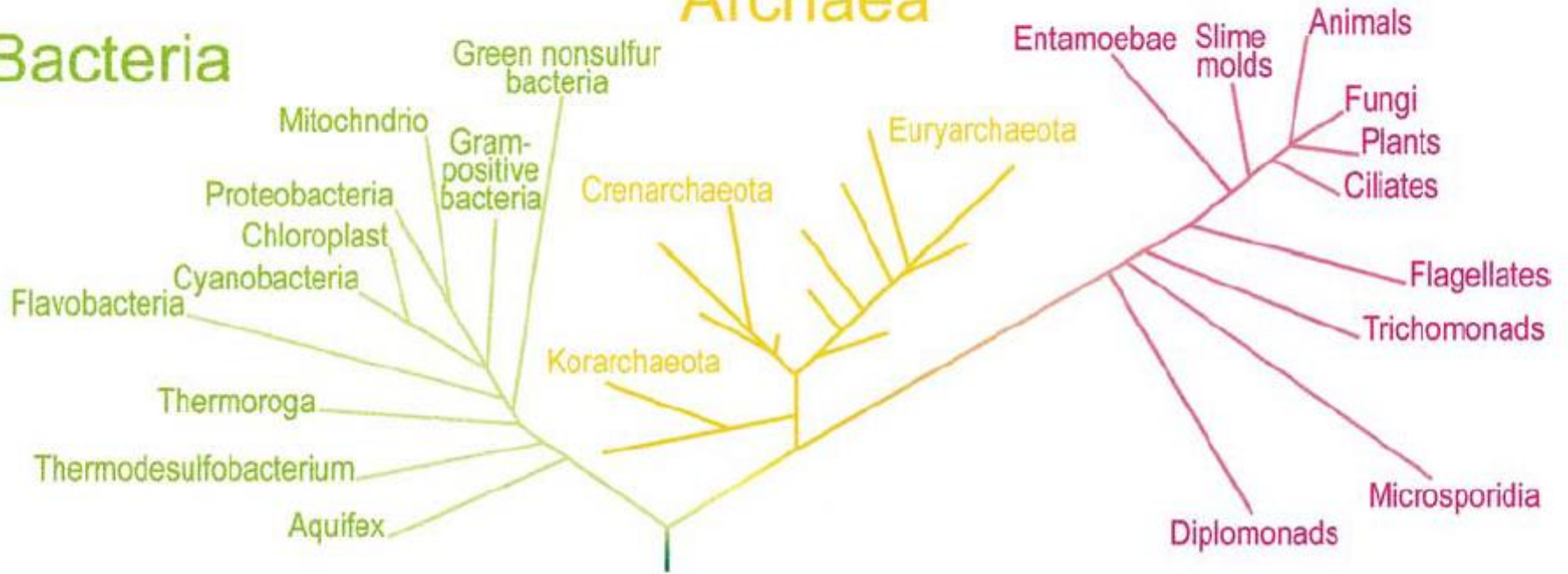
- “Viruslar kendi hücreleri olmaksızın yaşayan organizmalardır” (Novak, 1930)
- “Viruslar viruslar olarak düşünülmelidir, çünkü viruslar viruslardır” (Lwoff: 1957)
- “Proteinle sarılmış bir parça kötü haberdır” (Medawar: 1983)
- “Viruslar yaşam ağacının ökseotlarıdır” (McGeoch: 1995)
- “Viruslar kendi replikasyonları için hücrel sistemleri kullanan moleküler genetik parazitlerdir” (Luria SE: 1950’ler)
- “Viruslar cansız, enfeksiyöz antitelere ve bir tür ödünç alınmış yaşam sürdürürler” (Van Regenmortel: 2000)
- “Viruslar canlılıkla cansızlığın arayüzüdürler.” (Villareal: 2005)
- “Viruslar tümüyle bilişsel (information) olarak replike olan tek biyolojik antitelere.” (Rohwer ve Barott: 2013)
- “Viruslar çoğalmaları için hücreye gereksinim gösteren, bulaşıcı DNA ya da RNA genetik elemanlardır.” (Domingo ve Perales: 2014)

A

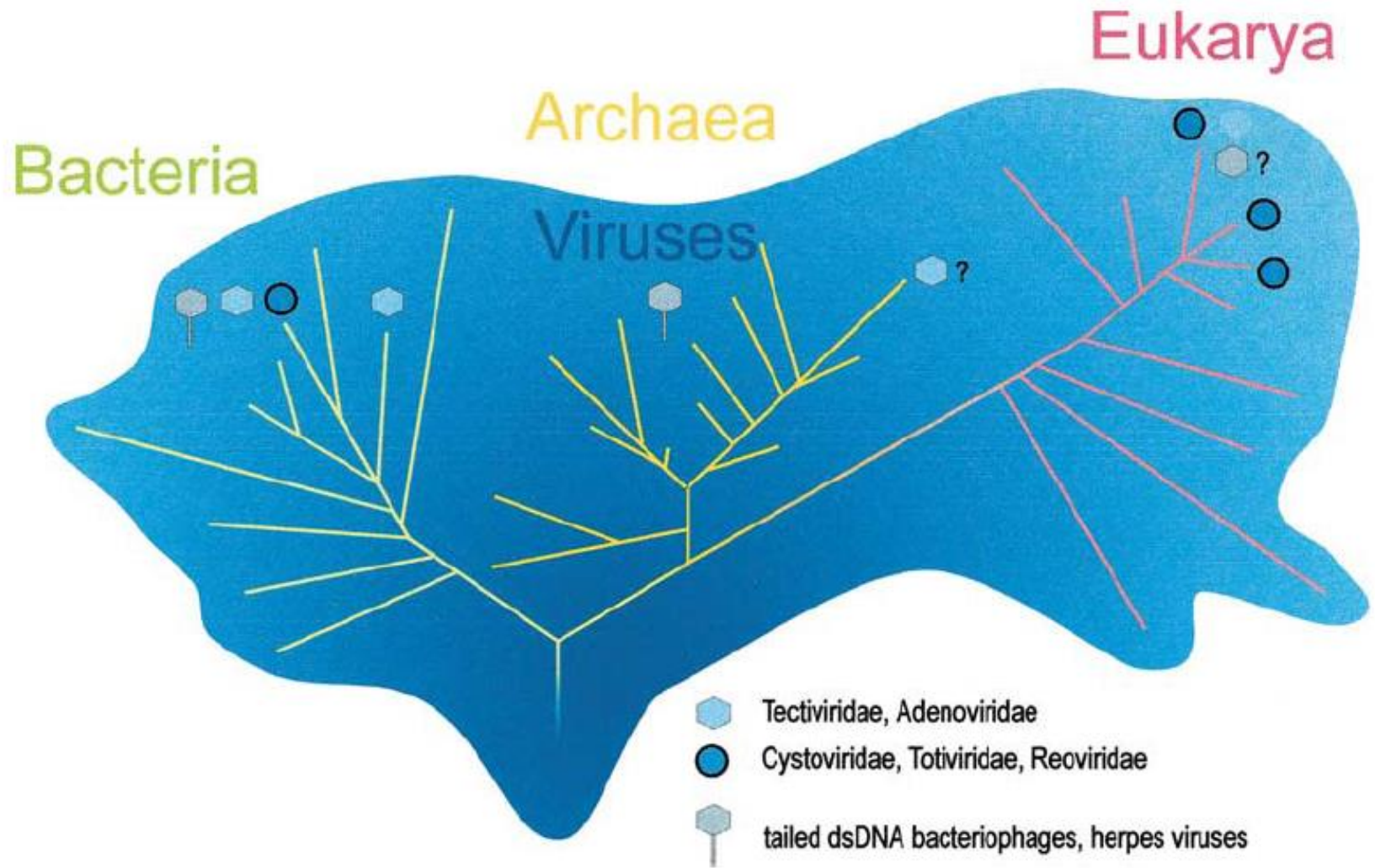
Bacteria

Archaea

Eukarya



B



(Bamford DH: 2003)

Viriyosfer

The viriosphere: the greatest biological diversity on Earth and driver of global processes

Curtis Suttle, *Earth & Ocean Sciences, Microbiology & Immunology, and Botany, University of British Columbia*

The future is at least as opaque to me as it is to others, but even to a non-clairvoyant it is becoming apparent that

Impact of viral-mediated cell lysis recycling even though culture envelope modelling efforts suggest an extremely important process released through viral lysis will ent and consequently have a mechanisms of nutrient regene

© 2005 Society for Applied Microbiology and Blackwell Publishing Ltd, *Environmental Microbiology*, 7, 472–485

“... we have realized that viruses are the most abundant ‘life forms’ on Earth, are crucial cogs in the biosphere and likely harbour its greatest genetic diversity.”

“Yeryüzündeki en bol bulunan yaşam formları olduğunu anladığımız viruslar, biyosferin çok önemli dişli çarklarıdır ve muhtemelen en büyük genetik çeşitliliğini barındırmaktadırlar.”

Viruslar...

- Bütün hücresel yaşam formlarında parazitlik oluştururlar.
- Yeryüzünde fiziksel olarak en bol ve genetik olarak en çok çeşitlilik gösteren biyolojik antitelerdir.
- Genom replikasyonu ve sergilenmesinde hücresel yaşam formları tarafından kullanılan tek genel geçer stratejinin aksine mümkün her türlü stratejiyi kullanırlar.

Mikrop çeşitliliğinin büyüklüğü

- Dünyadaki bakteriyofajların sayısı 10^{31}
- Dünyadaki mikropların sayısı 5×10^{30}
- Evrendeki yıldızların sayısı 7×10^{21}
- Bütün insanlardaki mikropların sayısı 6×10^{23}
- İnsanların sayısı 6×10^9
- Bir insanın barsağındaki mikrop hücresi sayısı 10^{14}
- Bir insandaki insan hücreleri sayısı 10^{13}
- Bir insanın barsağındaki mikrobiyal genlerin sayısı 3×10^6
- İnsan genomundaki genlerin sayısı 2.5×10^4
- Dünyadaki tüm bakteriyofajların toplam uzunluğu 10^8 Ly
- Samanyolunun çapı 10^5 Ly

A Giant Virus in Amoebae

Bernard La Scola,¹ Stéphane Audic,² Catherine Robert,¹
Liang Jungang,¹ Xavier de Lamballerie,³ Michel Drancourt,¹
Richard Birtles,¹ Jean-Michel Claverie,^{2*} Didier Raoult^{1*}

During a study following a pneumonia outbreak in 1992, a microorganism growing in amoebae

tors) were constructed. Plasmid inserts were sequenced from both ends with flanking vector se-

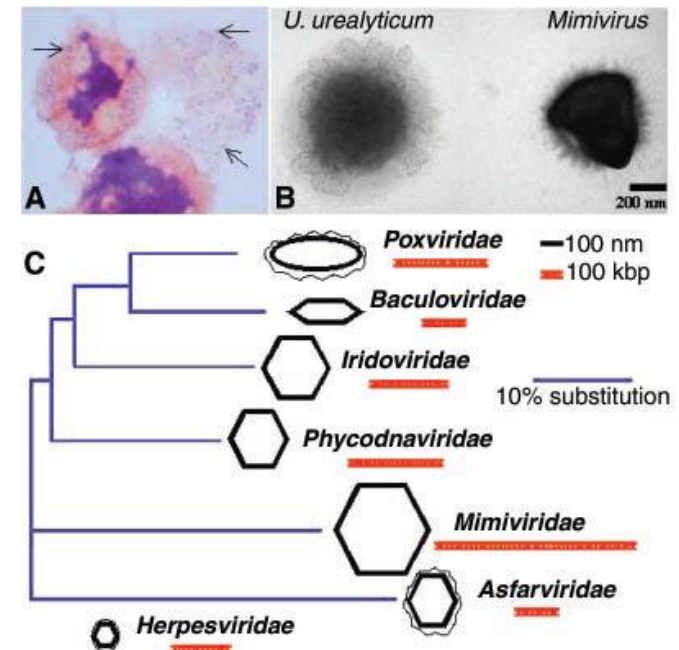
similarity to *Baculoviridae* or *Asfarviridae* homologs. These results suggest that Mimivirus occupies an intermediary position between *Poxviridae*, *Iridoviridae*, and *Phycodnaviridae*, with which Mimivirus appears to share the Vp54 capsid protein and a glucosamine synthetase unique to the *Paramecium bursaria* *Chlorella* virus. Mimivirus appears as a deep branch in the phylogenetic tree (Fig. 1C), suggesting early divergence from other virus families.

Although further characterization is needed,

SCIENCE VOL 299 28 MARCH 2003

2033

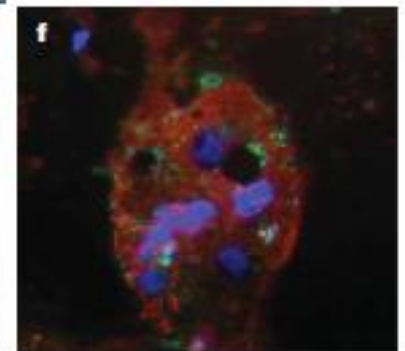
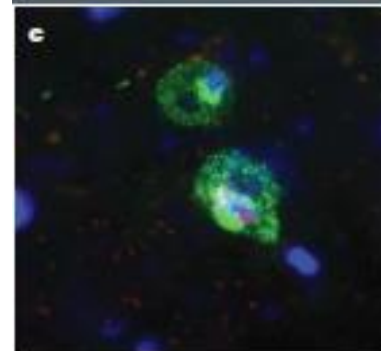
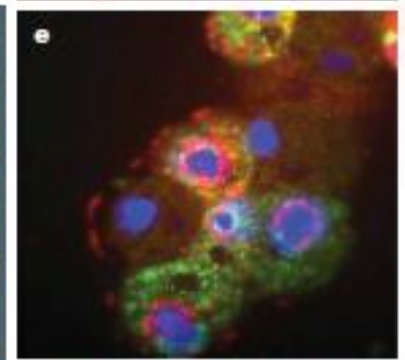
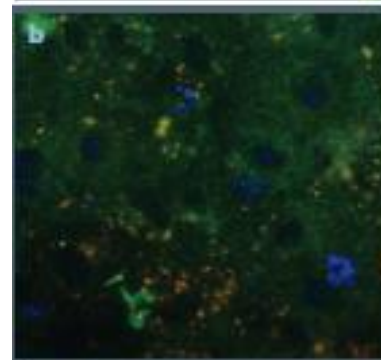
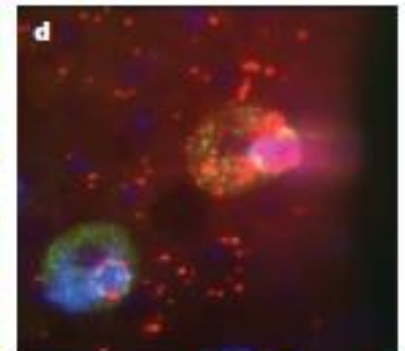
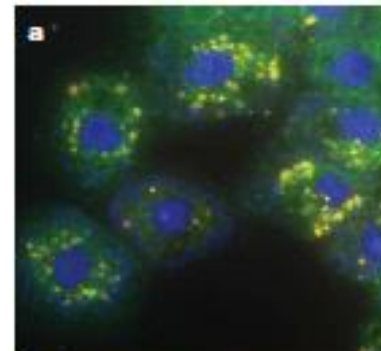
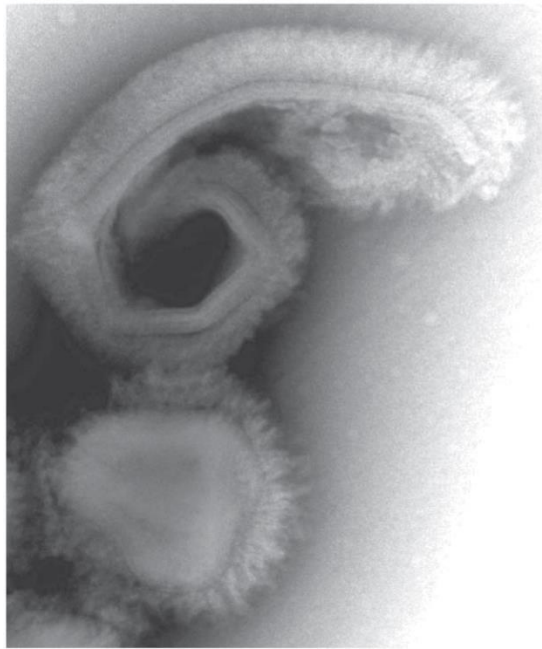
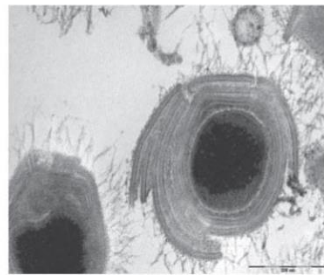
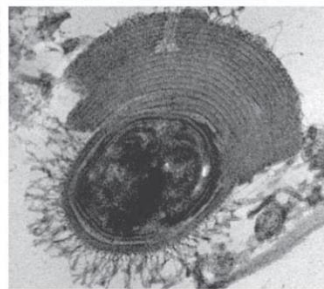
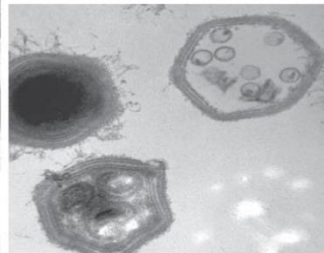
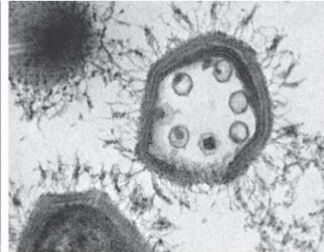
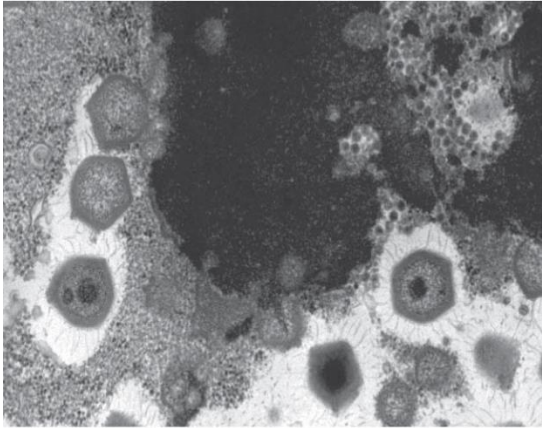
- ✓ Study of this microorganism within *Acanthamoeba polyphaga* revealed a characteristic viral morphology with mature particles of 400 nm in diameter and surrounded by an icosahedral capsid.
- ✓ No envelope was observed, but 80-nm fibrils attached to the capsid were visible.
- ✓ A typical virus developmental cycle, including an eclipse phase, was observed.
- ✓ As it resembles a bacterium on Gram staining, it was named Mimivirus (for Mimicking microbe)



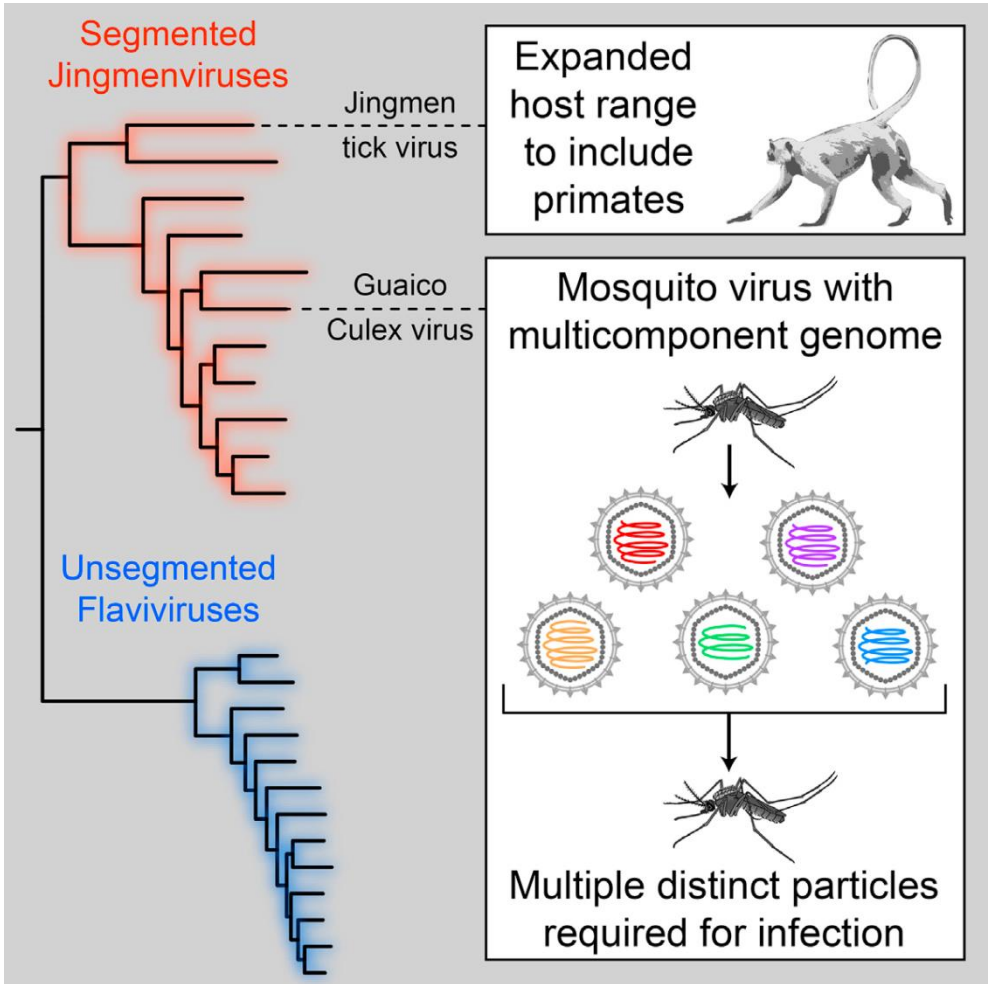
The virophage as a unique parasite of the giant mimivirus

Bernard La Scola^{1*}, Christelle Desnues^{1*}, Isabelle Pagnier¹, Catherine Robert¹, Lina Barrassi¹, Ghislain Fournous¹, Michèle Merchat², Marie Suzan-Monti¹, Patrick Forterre^{3,4}, Eugene Koonin⁵ & Didier Raoult¹

NATURE 2018; 455: 100-104



A Multicomponent Animal Virus Isolated from Mosquitoes

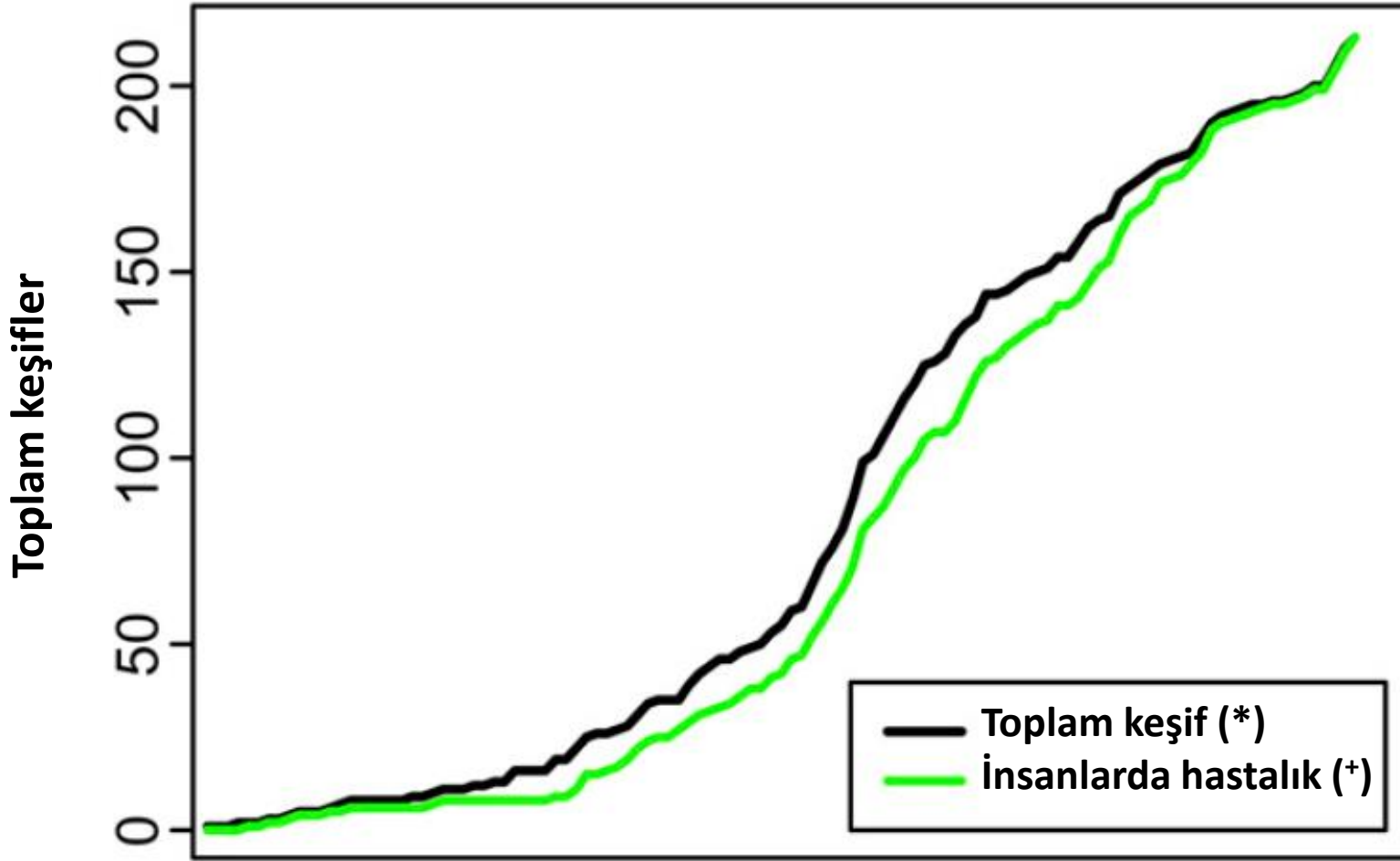


Ladner et al. *Cell Host Microbe* 2016;
20: 357–367

Viruslar...

- Genomlarındaki moleküler değişimler farklı ve karmaşık virus popülasyonları oluştururlar ve seçilim bu ham popülasyonlar üzerinde gerçekleşir.
- Çok çeşitli viruslarda temel işlevleri kodlayan küçük bir dizi, nitelikli (*hallmark*) virus genleri tarafından bir arada tutulan birbiriyle bağlantılı bir '**virus dünyası**' oluştururlar.
- Çeşitli işbirliği formlarıyla kesintisiz bir silahlanma yarışını birleştiren, ileri derecede karmaşık bir süreçle hücrel konaklarla birlikte evrimleşirler.

İnsanlarda hastalık etkeni toplam 213 virus



1897-2010 yıllarında keşfedilen insan patojeni viruslar

(*) İnsanlarda patojen virusların herhangi bir organizmada keşfi

(+) Bu virusların insan hastalığının etkeni olduğunun saptanması

(Rosenberg R et al: 2013)

Viral evrim...

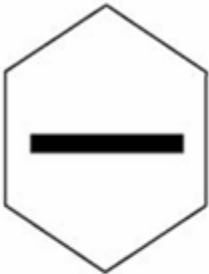
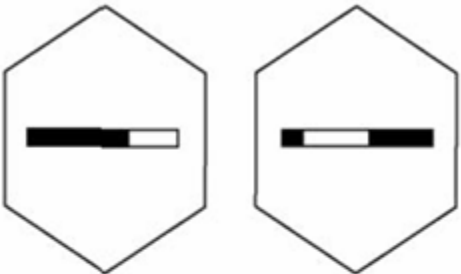
- **Darwin Evrim Kuramı** (C Darwin 1876)
- **Nötral (etki) Kuramı** (M Kimura 1983)
- **Türümsü Kuramı** (M Eigen 1971; M Eigen ve P Schuster 1979)
- **Lamarck Evrim Kuramı** (J-B Lamarck 1809)

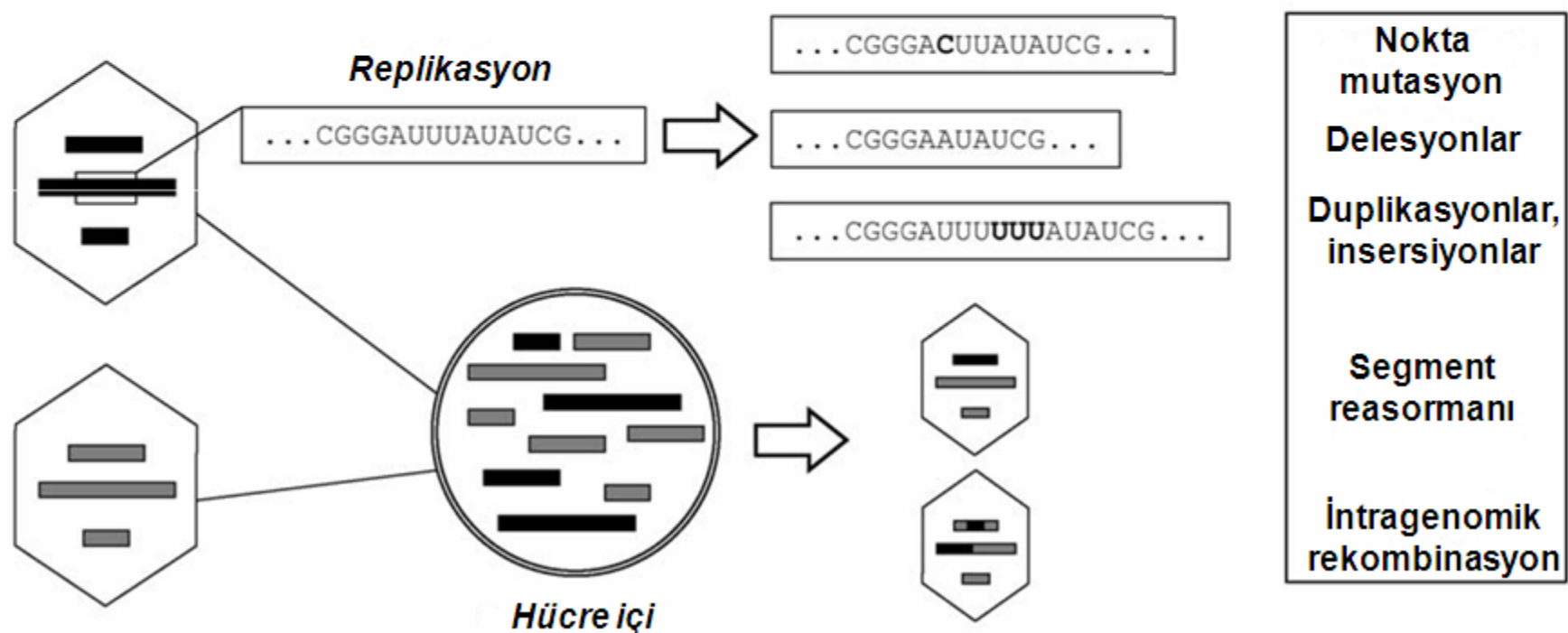
Darwin evrim kuramı

- **KALITIM** (progeninin özellikleri ebeveynin özelliklerine benzer)
- **DEĞİŞİM** (Reprodüksiyon sırasındaki hataların sonucu olarak varyantların ortaya çıkışı)
- **SEÇİLİM** (Varyantların diferansiyel reprodüksiyonu)

Viruslardaki genetik deęişmeler

- Virusun replikasyonu sırasında ortaya çıkarlar
 - Nokta mutasyon
 - Delesyon
 - Duplikasyonlar
 - İnsersiyonlar
 - Rekombinasyon
 - Segment reasormanı

Tek bir viriyonda tam genom	Tek bir viriyonda segmentli genom	Farklı viriyonlarda fragmente genomlar : <i>Koinfeksiyon gereklidir</i>
(a) 	(b) 	(c) 
FMDV	İnfluenza (8); Faj ϕ 6 (3)	Çoklukla bitki virusları



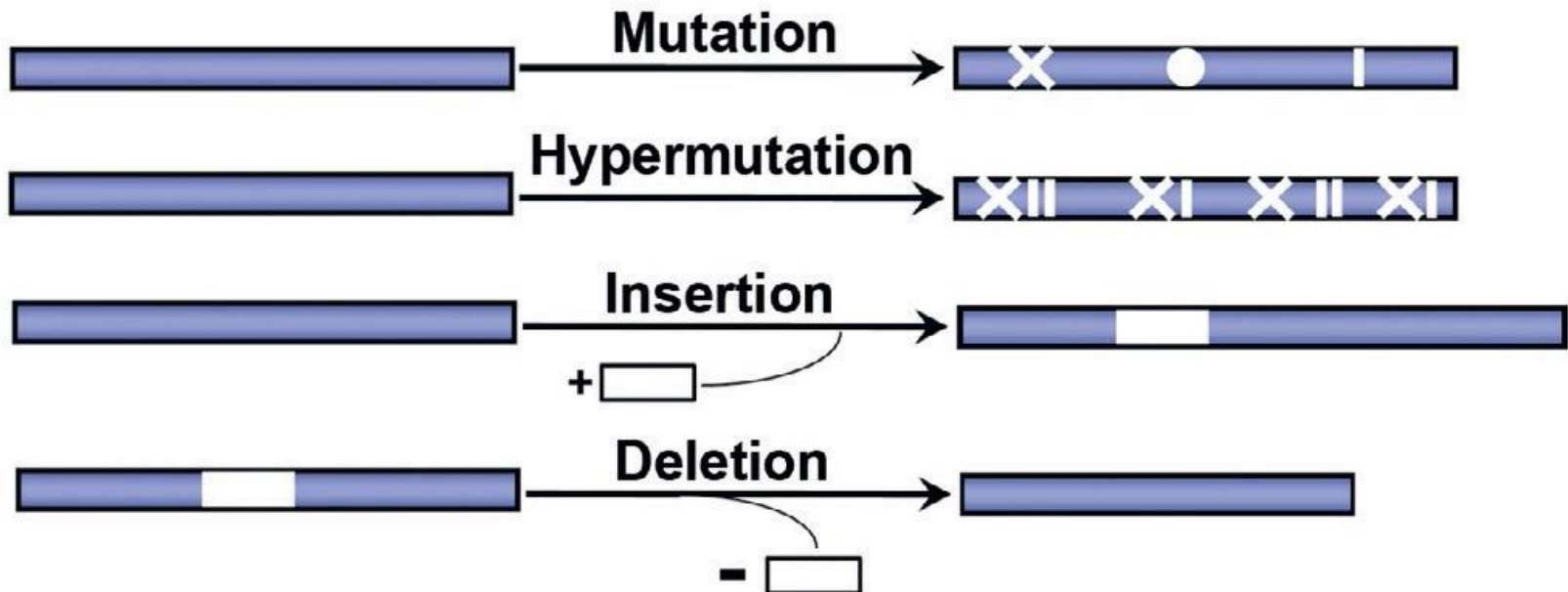
Mutation

TRANSITIONS

A → G G → A U (T) → C C → U (T)

Transversions

A → U (T) G → U (T) A → C G → C
U (T) → A U (T) → G C → A C → G



RNA ve ssDNA

Yüksek mutasyon hızı (/nt)

Küçük genom büyüklüğü (<32 000 nt)

Topluluk ölçütleri daima büyük

Az LGT ve gen duplikasyonu

Örtüşen okuma pencereleri yaygın

Çoklukla az rekombinasyon

Çoklukla sık rekombinasyon

Örtüşen okuma pencereleri az sayıda

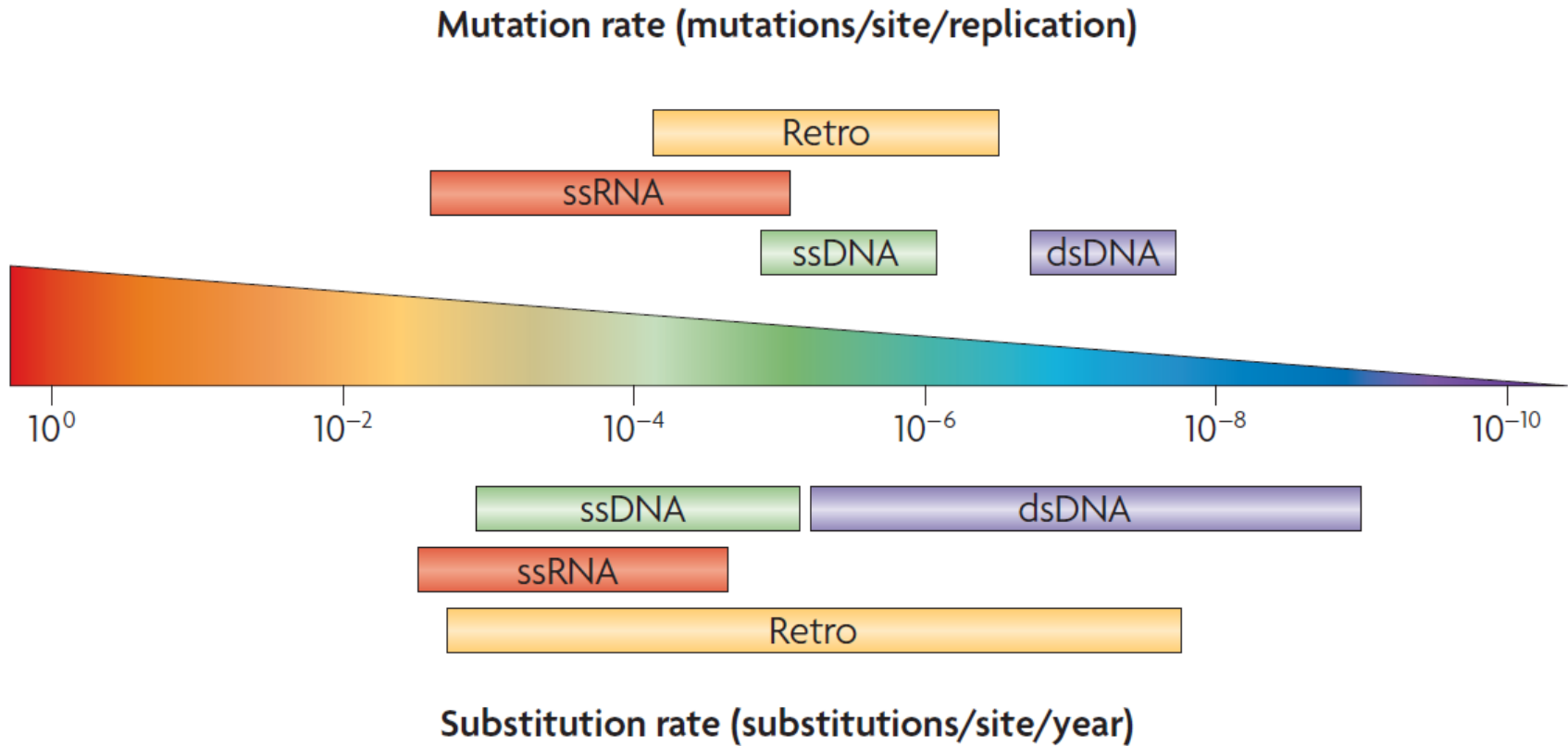
Sık LGT ve gen duplikasyonu

Topluluk ölçütleri küçük olabilir

Geniş genom büyüklüğü

Düşük mutasyon hızı(/nt)

dsDNA



Mutasyon hızı: Her replikasyon çevriminde alan başına mutasyonlar

Substitüsyon (yerini alış) hızı: Yıl boyunca alan başına substitüsyonlar

3'.....-A-U-G-C-A-C-U-C-C-.....5'

5'.....-U-A-C-G-U-G-A-G-G-.....3'

or

3'.....-A-U-G-C-A-C-U-C-C-.....5'

5'.....-U-A-C-G-**C**

3'.....-A-U-G-C-A-C-U-C-C-.....5'

5'.....-U-A-C-G-**C**

**3' - 5' ekzonükleaz
aktivitesi**

3'.....-A-U-G-C-A-C-U-C-C-.....5'

5'.....-U-A-C-G-

3'.....-A-U-G-C-A-C-U-C-C-.....5'

5'.....-U-A-C-G-**U**-G-A-G-G-.....3'

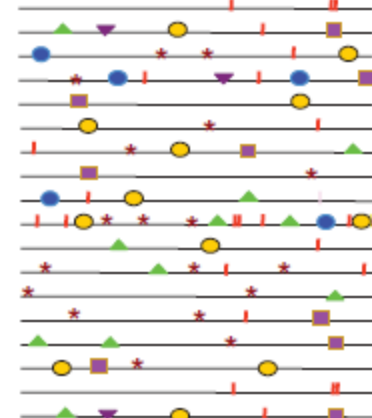
3'.....-A-U-G-C-A-C-U-C-C-.....5'

5'.....-U-A-C-G-**C**

**3' - 5' ekzonükleaz
aktivitesi yok**

3'.....-A-U-G-C-A-C-U-C-C-.....5'

5'.....-U-A-C-G-**C**-G-A-G-G-.....3'



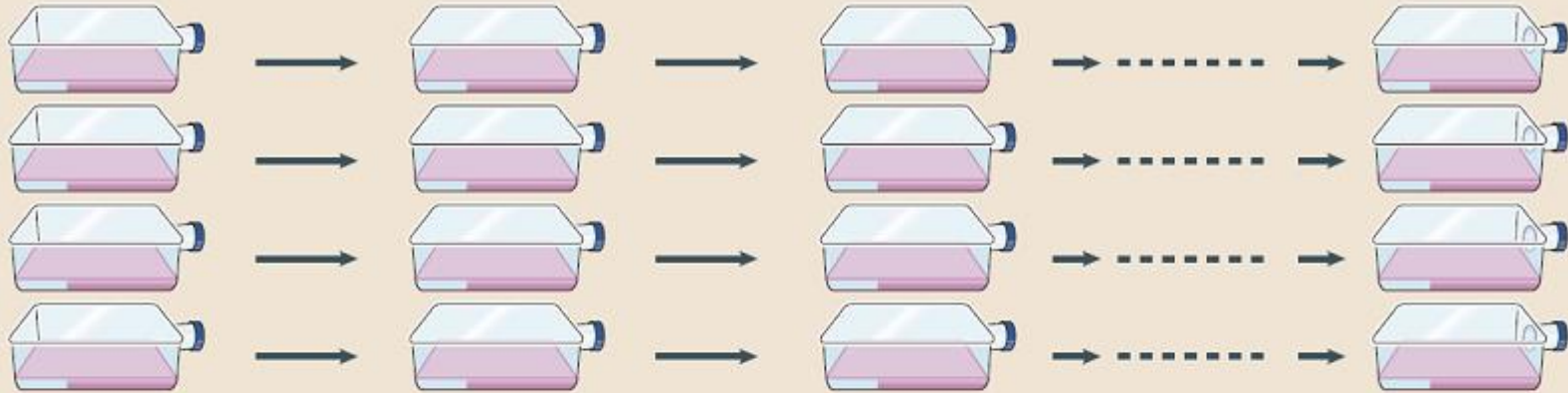
**Mutant
spektrumu**

Türümsü kuramı

Viral türümsüler (*quasispecies*), süregiden bir genetik değişim, yarışma ve seçim süreci yaşayan, özdeş olmayan, ancak yakın ilişkili mutant ve rekombinant viral genomların dinamik dağılımlarıdır ve bir seçim birimi olarak davranırlar.

Deneysel evrim

(Moya A et al: 2004)



Atasal (ancestral) vahşi tip (VT)

Fitness deneyleri

Evrilmiş mutant +
atasal VT karışımı

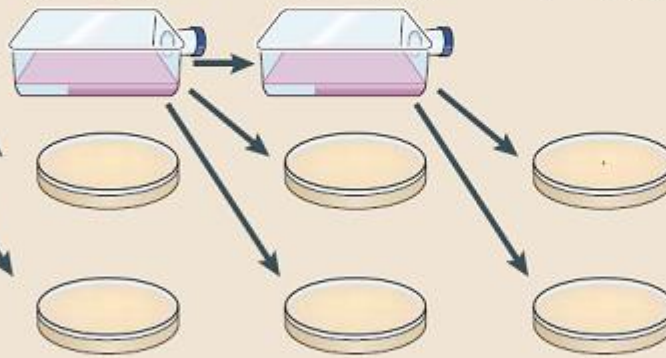
$t = 0$ h

$t = 24$ h

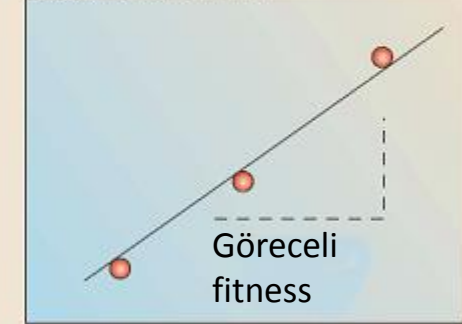
$t = 48$ h

VT inhibitörlü

VT inhibitörü yok



Log (mutant/WT)



zaman

Üreme eğrileri

Evrilmiş mutant

$t = 3$ h

$t = 6$ h

$t = 9$ h

$t = 12$ h

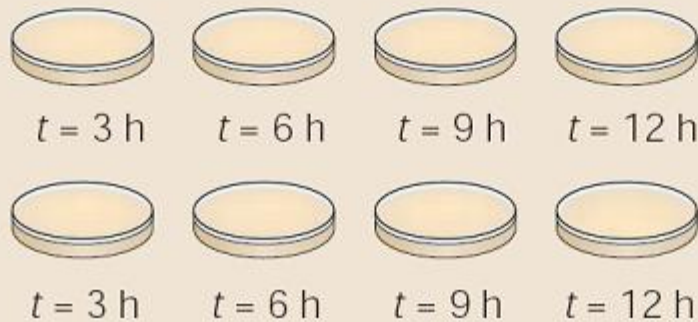
Atasal VT

$t = 3$ h

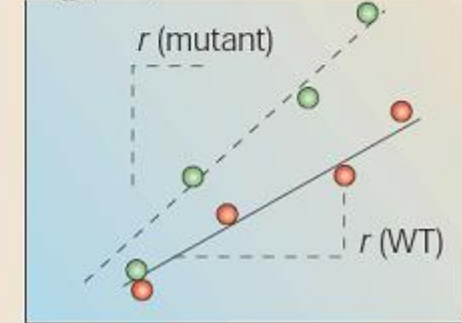
$t = 6$ h

$t = 9$ h

$t = 12$ h



Log (titre)



zaman

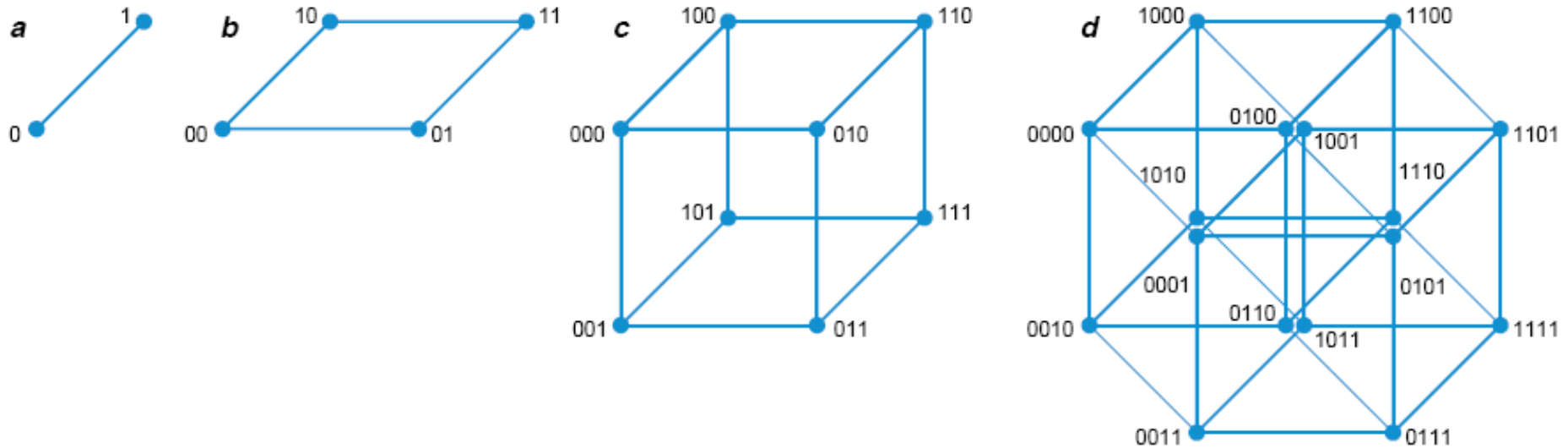
Türümsülerde mutant spektrumları

- **Mutasyon sıklığı:** Bir genom topluluğundaki mutant nükleotidlerin oranı (Özgül bir mutasyona sahip genomların oranı).
- **Shannon entropisi :** Bir mutant dağılımında farklı genomların oranları.
- **Genetik mesafe:** Herhangi iki sekansı toplumdan ayıran mutasyonların sayısı.
- **Hamming mesafesi:** Bir genom dağılımında en iyi adapte olmuş (en bol bulunan) sekansa göre mutasyona uğramış pozisyonların sayısı.

Dizilim (sekans) uzayı?

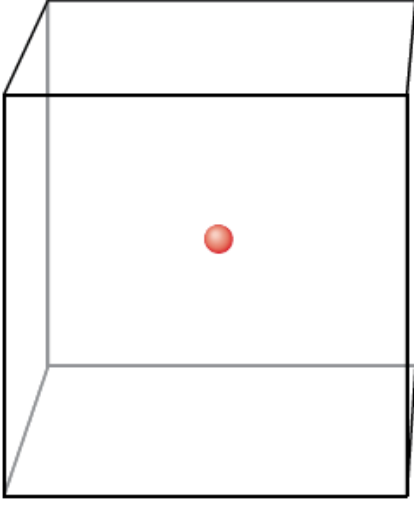
- Bir sekansın tüm olası varyantlarının teorik temsilidir.
- Dört tip nükleotidi kullanan 10.000 baza sahip tek iplikli bir RNA virusu için total dizilim uzayı $4^{10.000}$!
- Viral genomlar kendi teorik dizilim uzaylarının çok küçük bir kısmını işgal ederler.

BİR DİZİLİM UZAYI NASIL OLUŞTURULUR ?

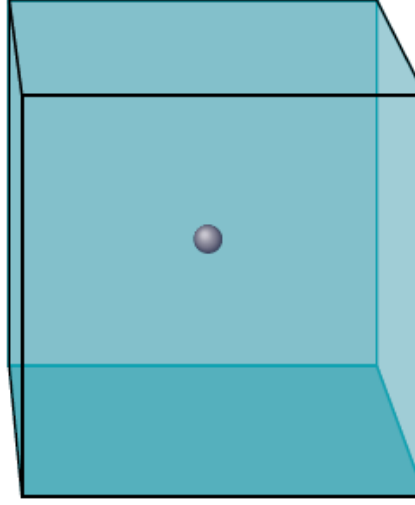


Hamming dizilim uzayı

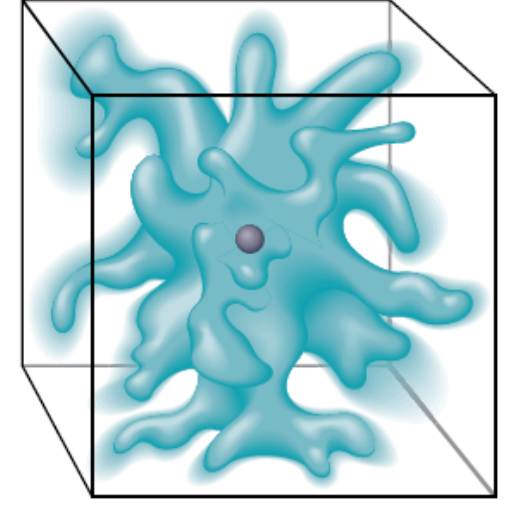
(Eigen M: 1993)



**VAHŞİ TİPİN
MÜKEMMEL
REPLİKASYONU**

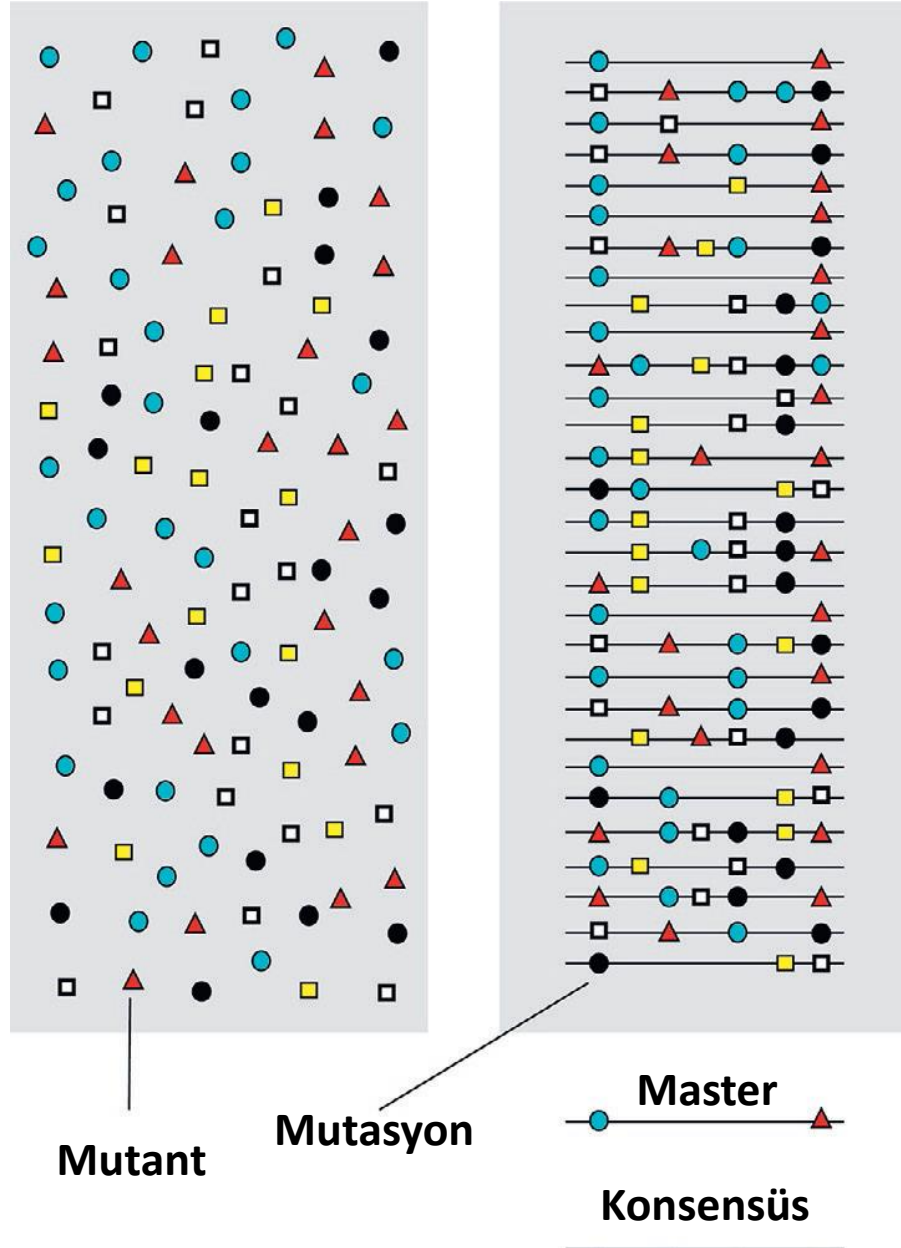


**MÜKEMMELLİĞİ İLERİ
DERECEDE BOZUK
REPLİKASYON**



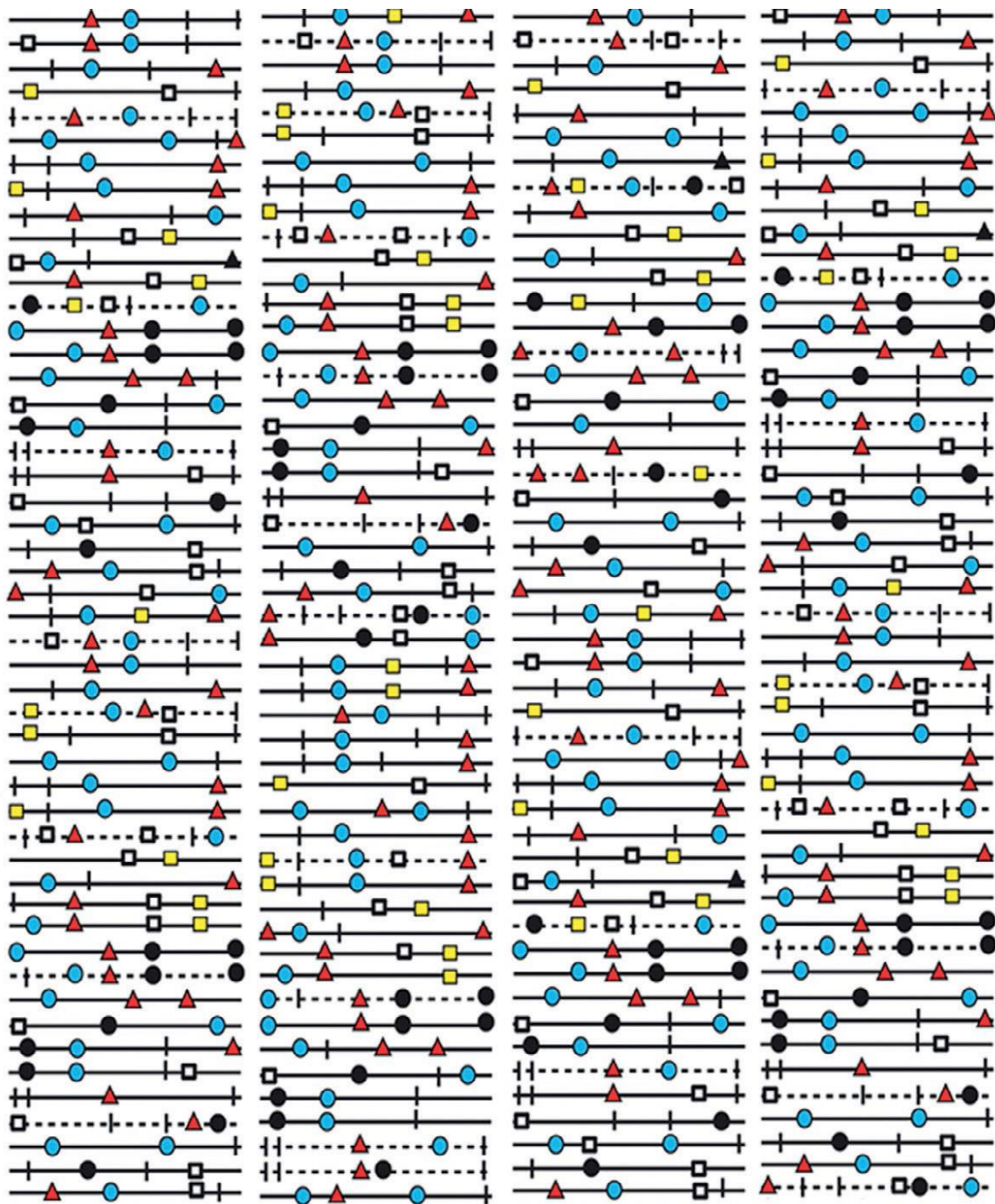
TÜRÜMSÜ

Türümsü



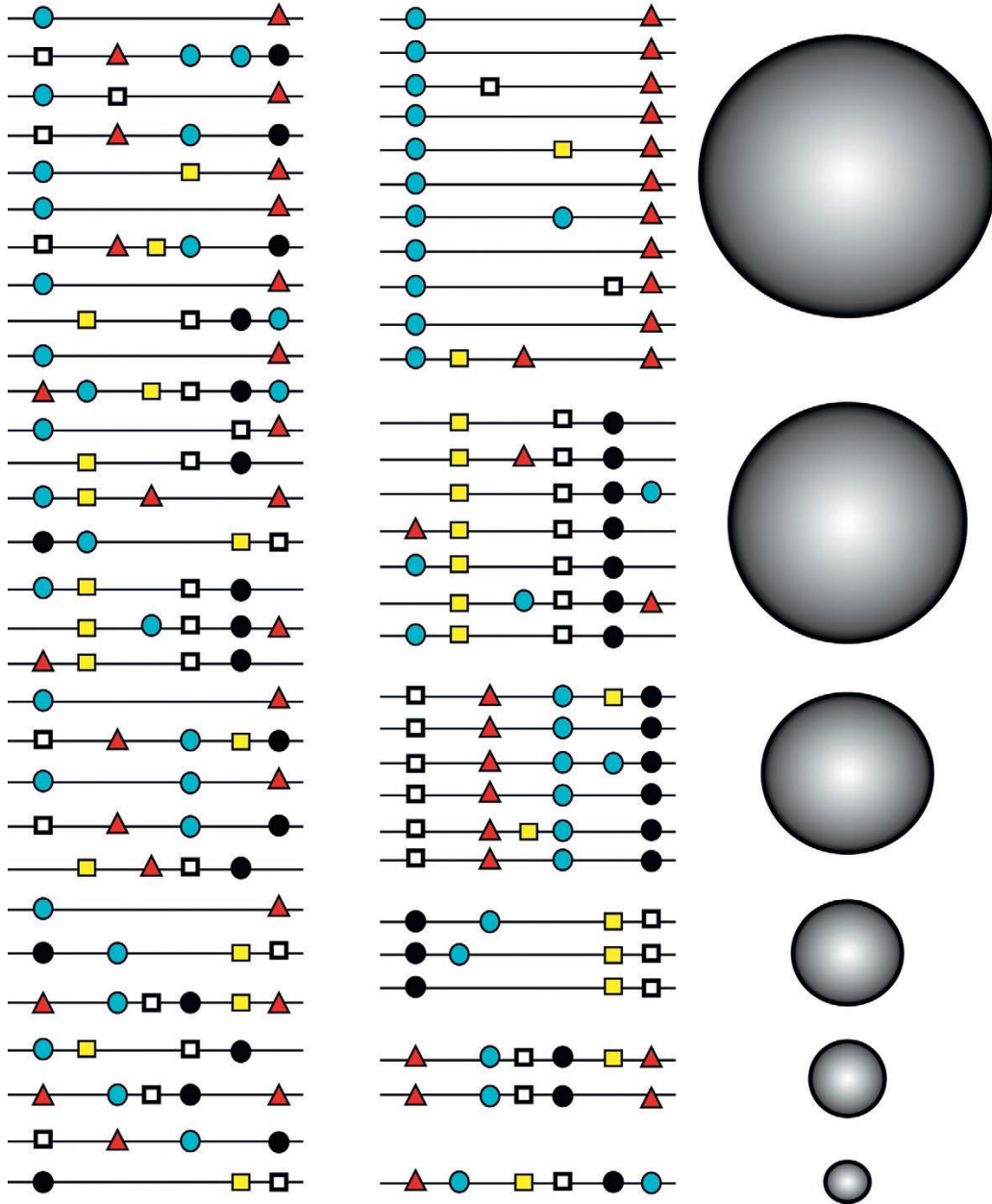
Konsensus dizilim

- Topluluktaki bir dizi genomda bulunan, her bir pozisyon için en sık rezidünün (nükleotid ya da amino asit) bir araya getirilmesi sonucunda ortaya çıkan dizilimdir (sekans).
- Mutant spektrumunda bu konsensus dizilim fiziksel olarak mevcut olmayabilir.
- Bu dizilim, olağan dizileme protokolleriyle elde edilen dizilimdir.

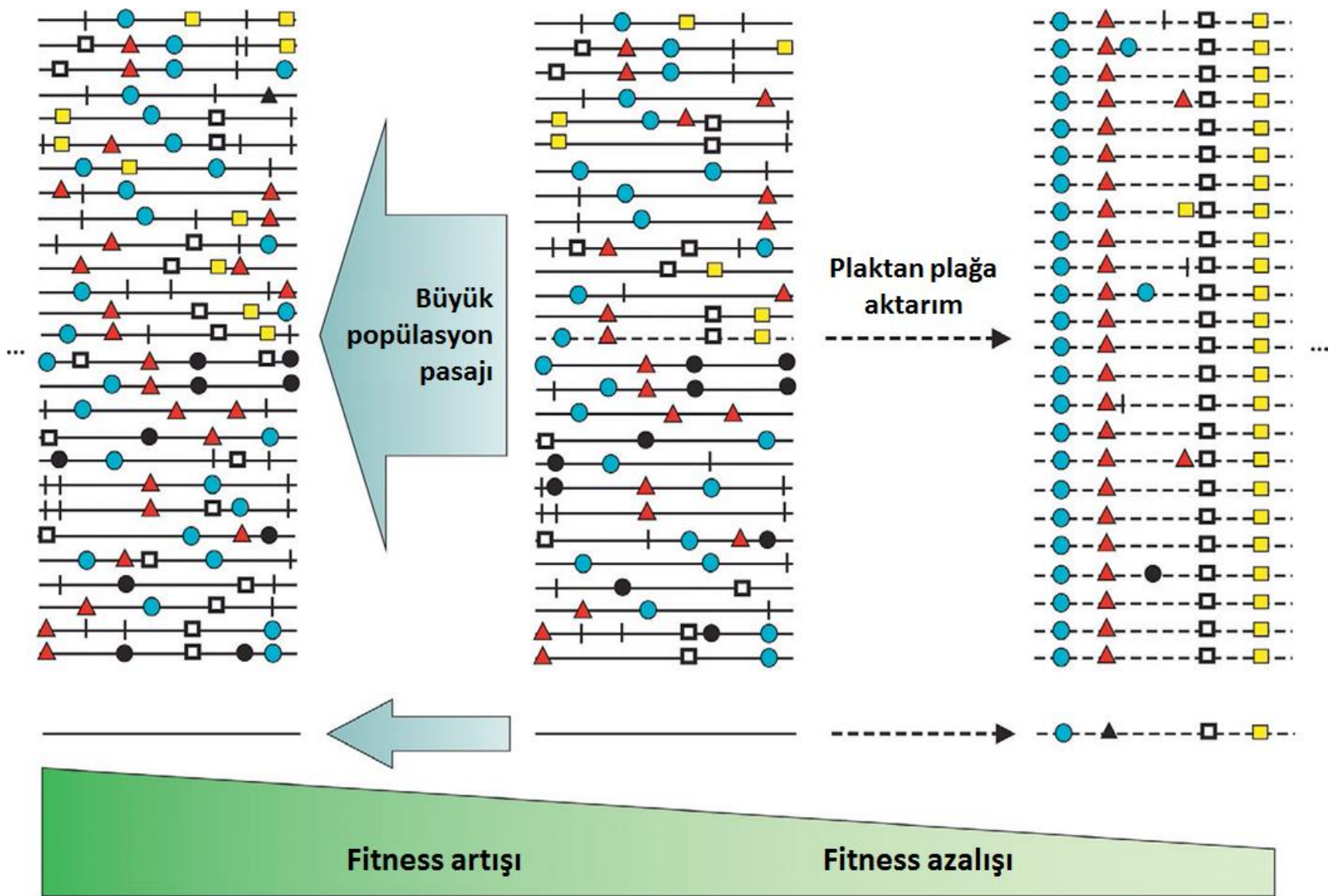


About 100 million sheets (!) similar to the one shown in the figure are necessary to represent the hepatitis C virus (HCV) genomes found in an acutely infected human liver at a given time point.

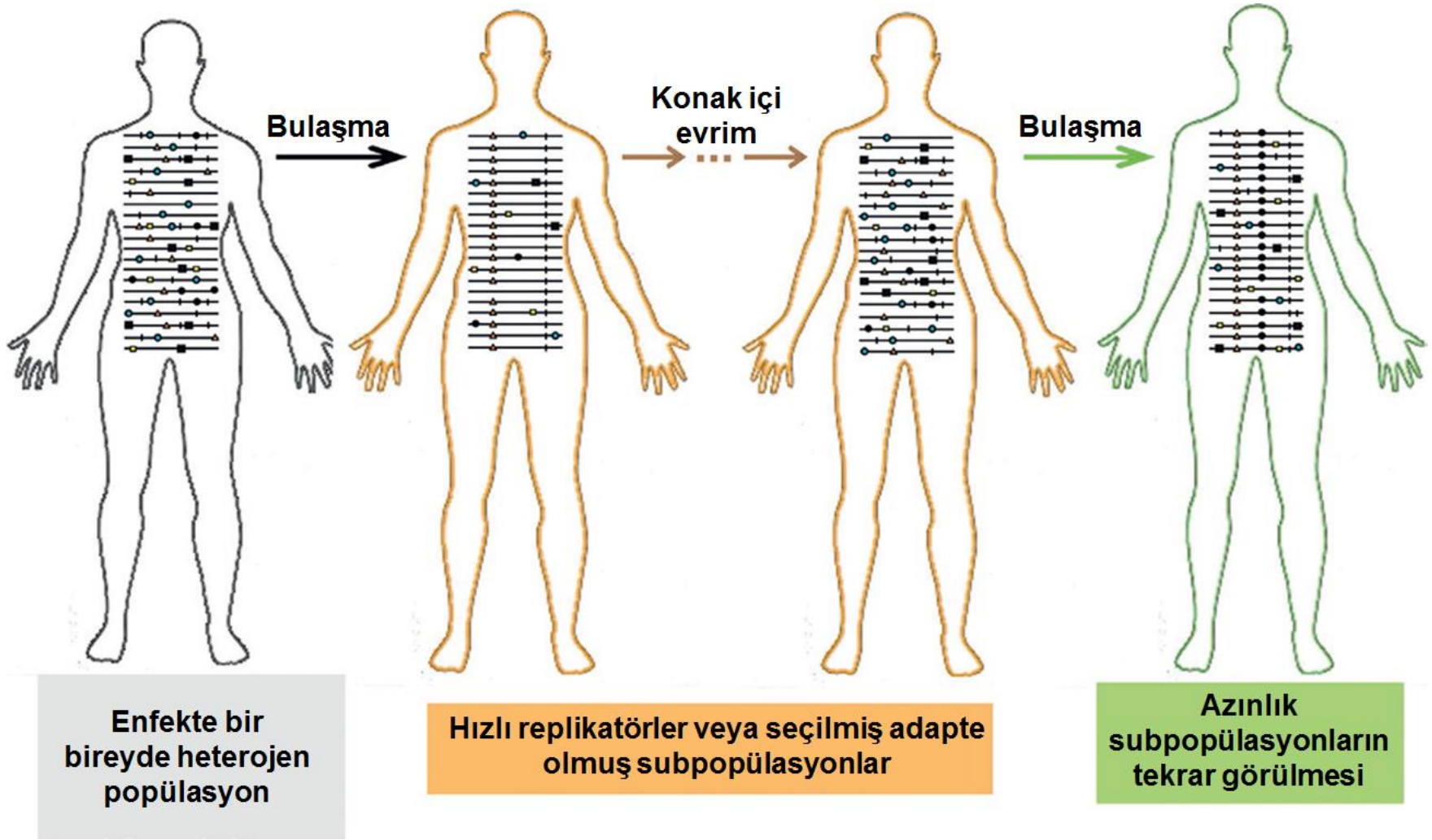
Virus as Moving Targets



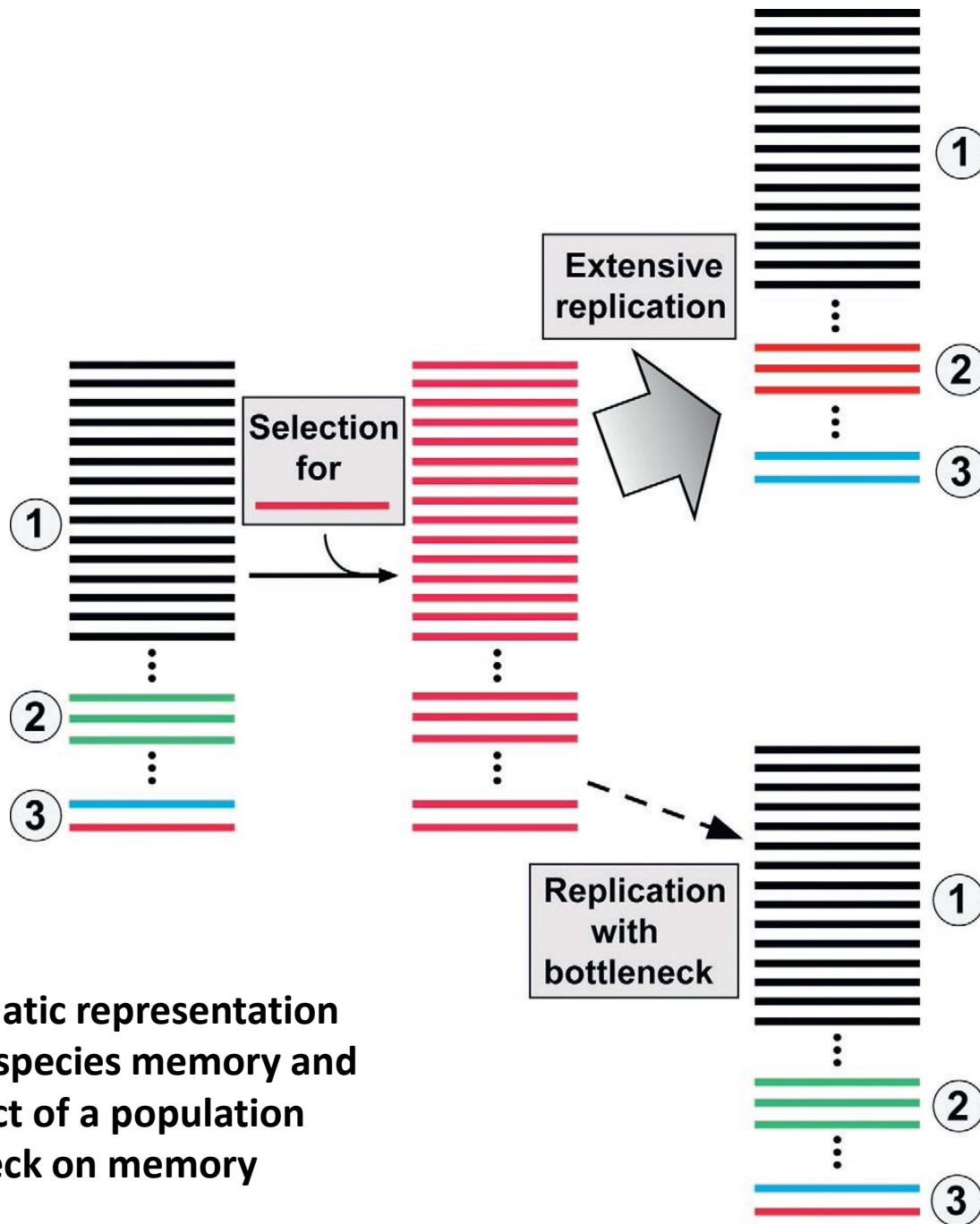
Görünürde rast gele olan genom dağılımı (sol kolon) gerçekte mutasyon tiplerine göre farklı grupları içerebilir (orta kolon). En sağdaki küreler temsil ettikleri sınıftaki genom sayılarıyla orantılıdır.



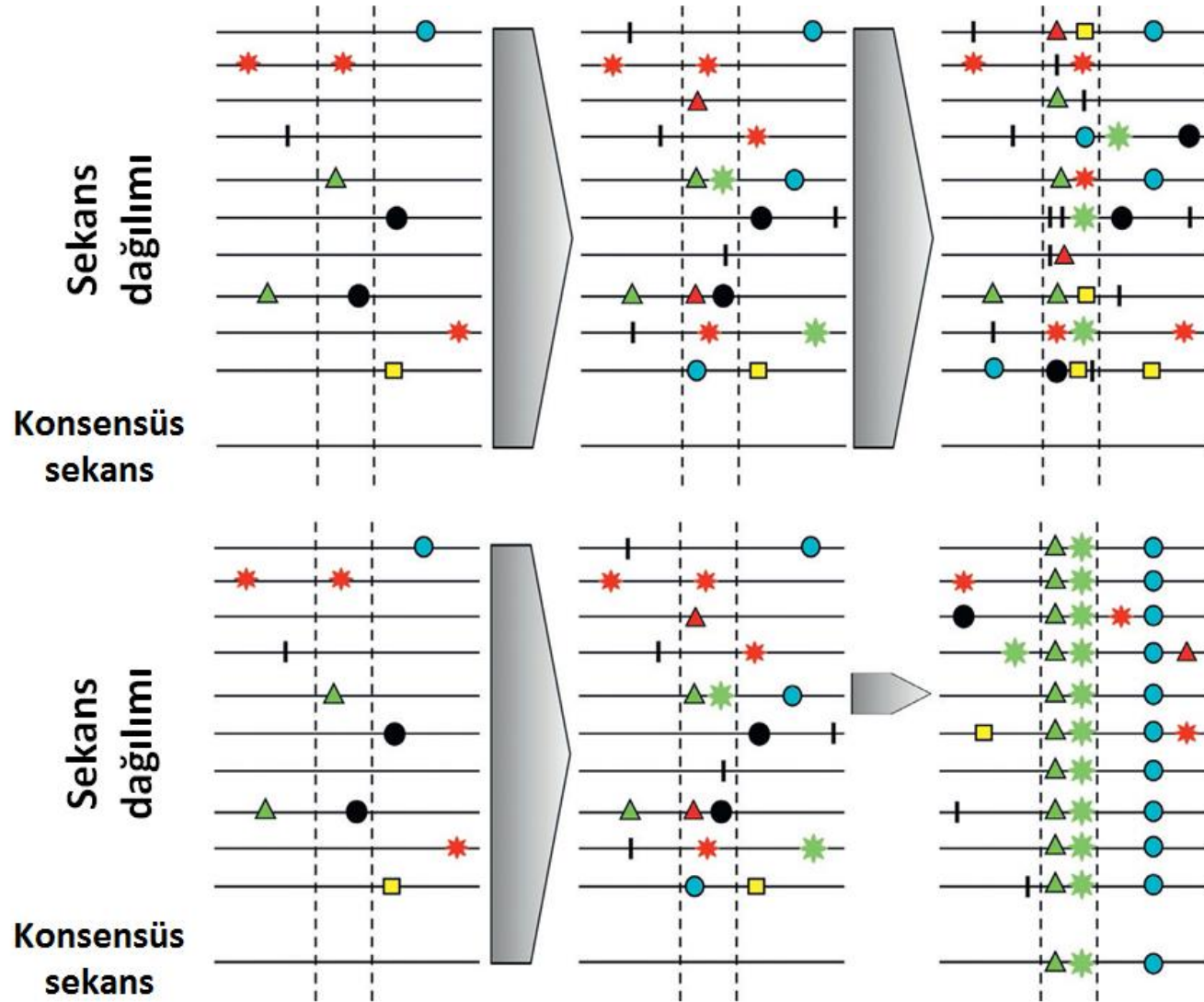
Pasaj koşullarının fitness değişimine etkisi



Evrin hızı konak içinde konaklar arasından daha hızlıdır...
(Olası mekanizma)

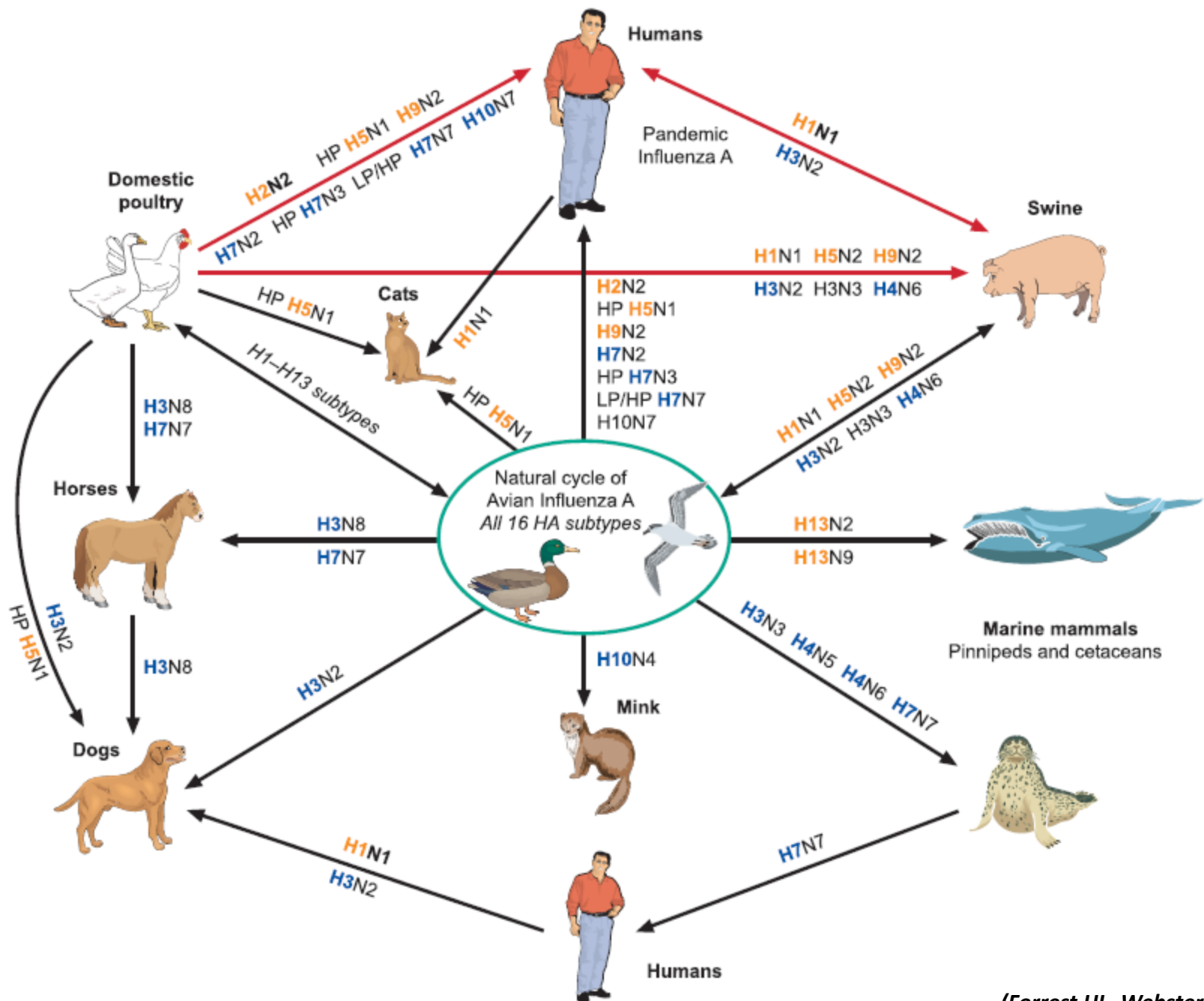


A schematic representation of quasispecies memory and the effect of a population bottleneck on memory

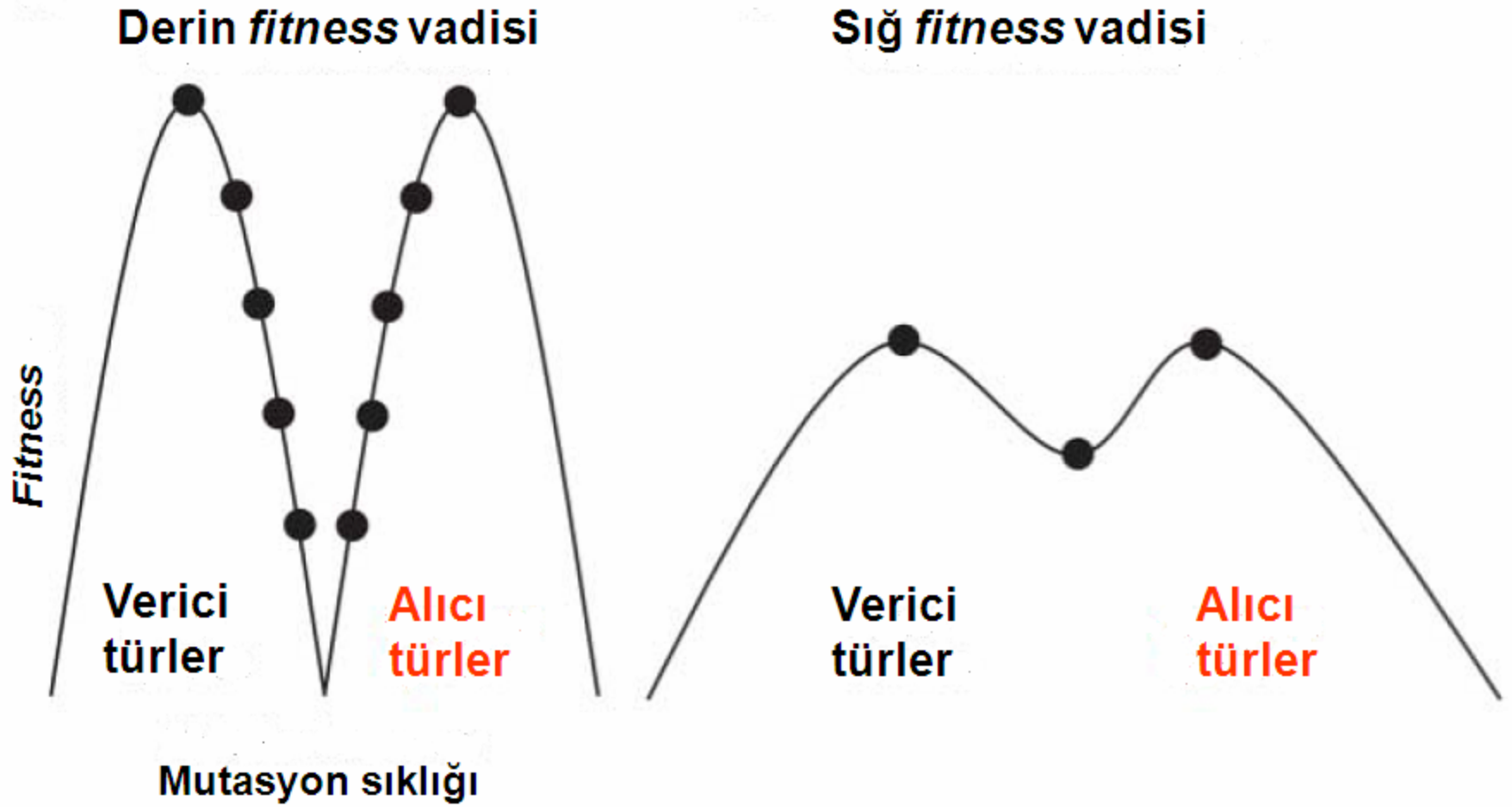


İmmün seçilim olmaksızın antijenik değişim

(Domingo E: 2016)



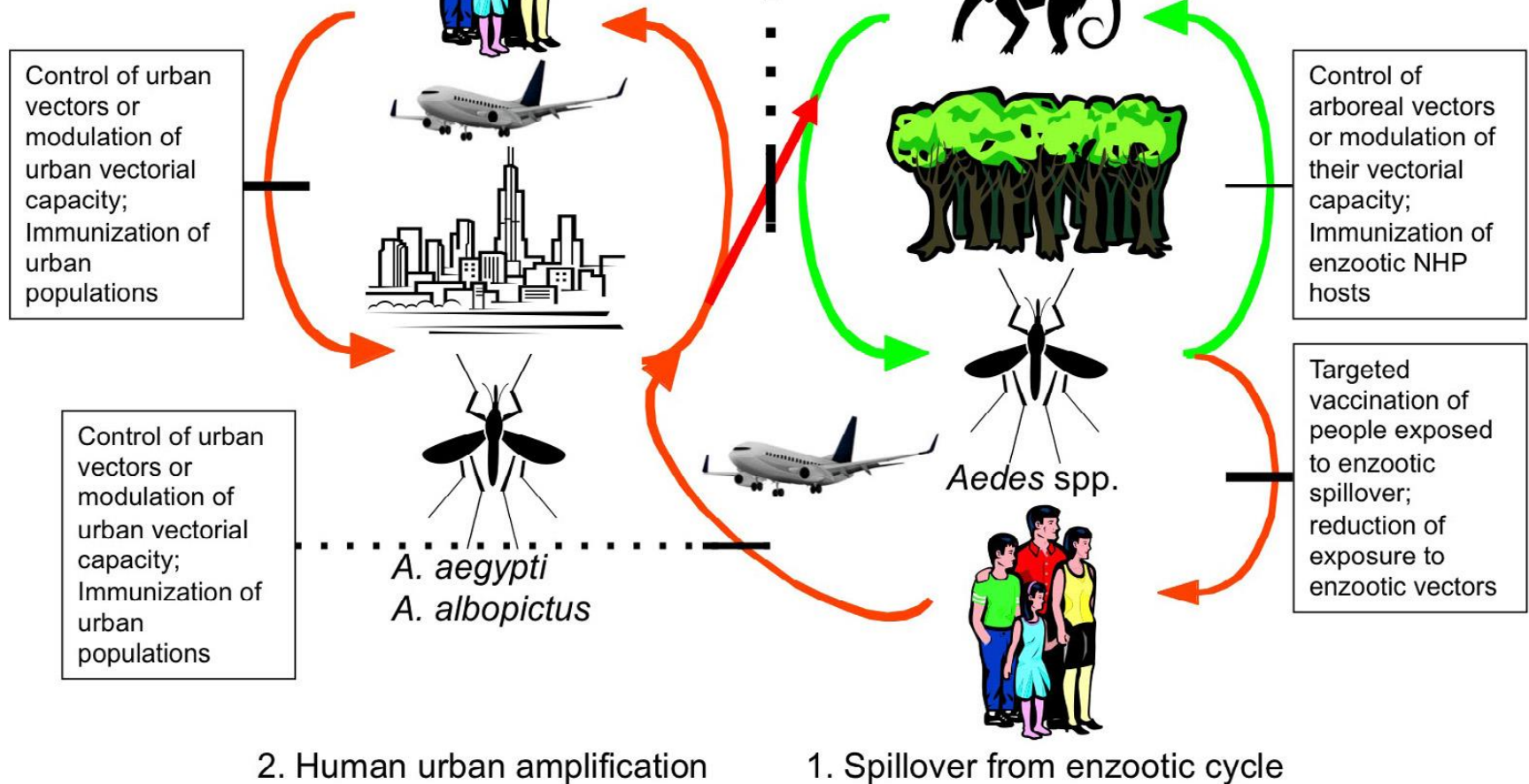
(Forrest HL, Webster RG: 2010)



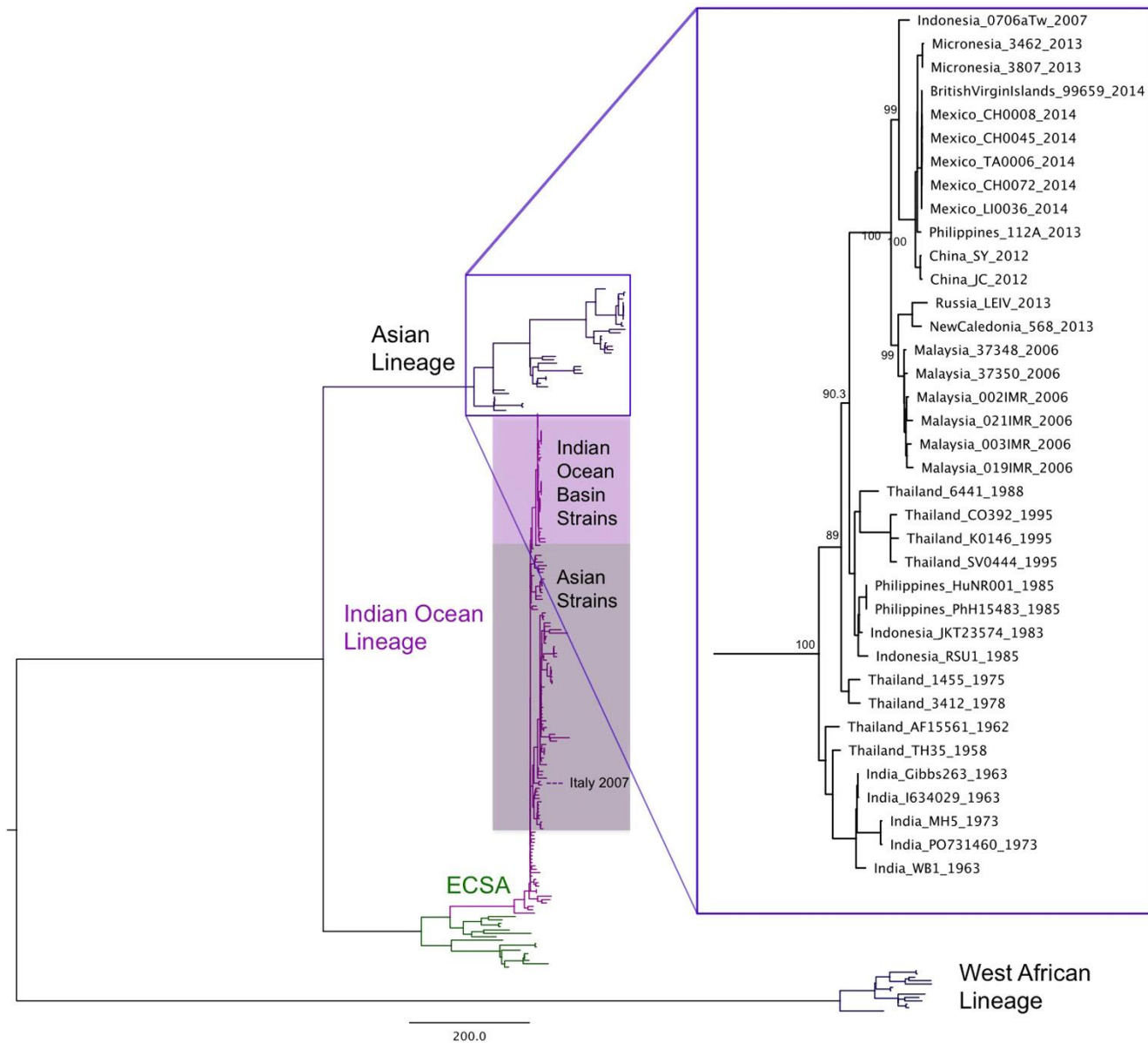
(Kuiken T et al: 2006)

3. Spillback into enzootic cycle

Control of urban transmission

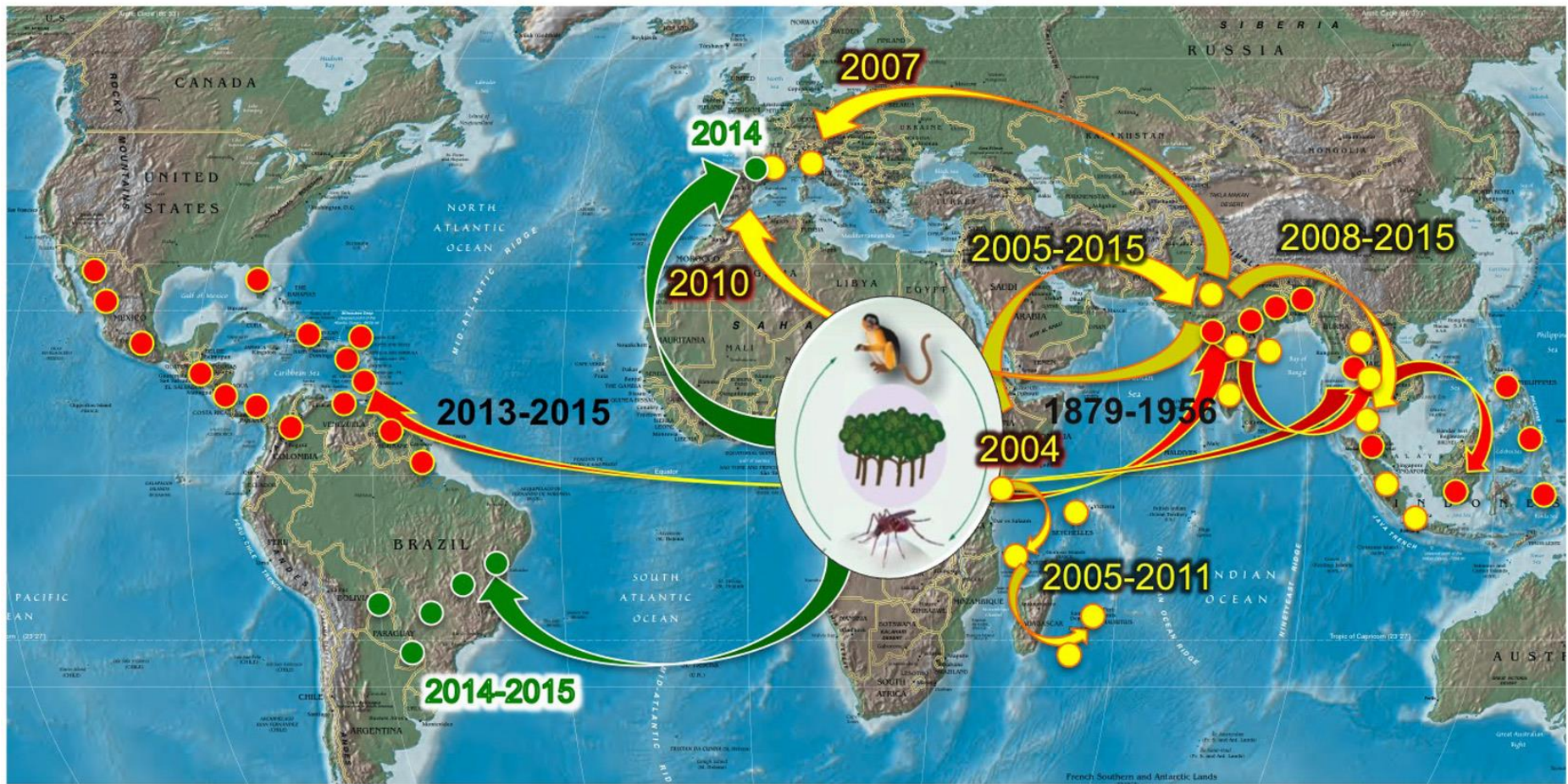


Enzootic (right) and epidemic (left) transmission cycles of CHIKV



Phylogenetic tree showing relationships among chikungunya virus strains and major lineages derived from complete genomic sequences.

(Weaver SC, Forrester NL: 2015)

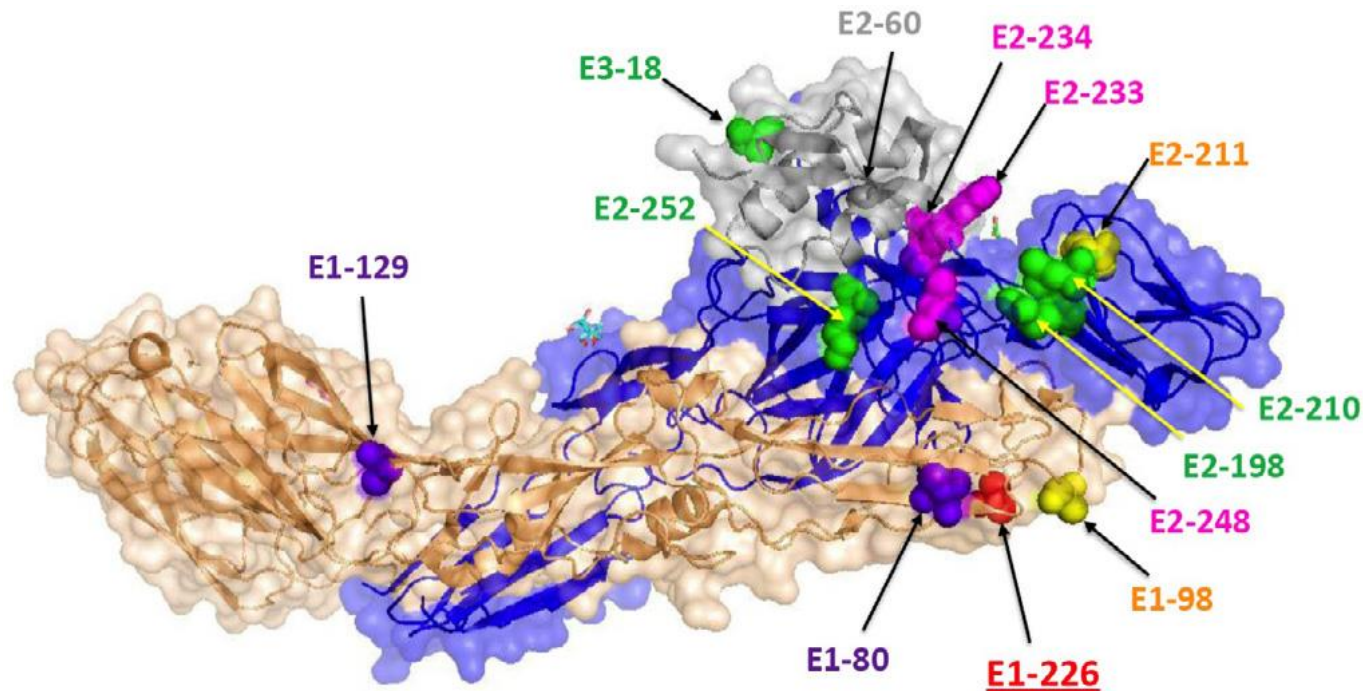


ECSA lineage, Asian lineage, Indian Ocean Lineage

Map showing the known historic spread of Chikungunya virus based on phylogenetic reconstructions.

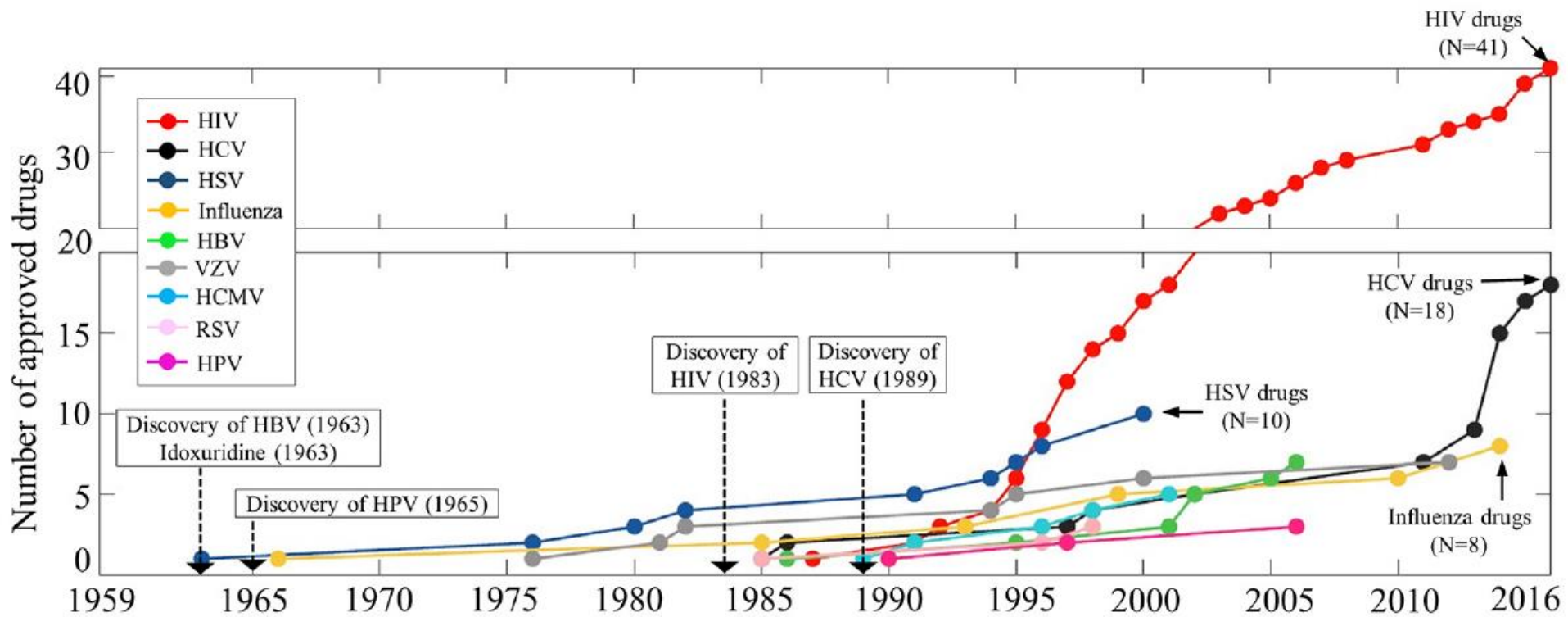
Green dots, arrows and years indicate the East/Central/South African (ECSA) lineage, Red dots, arrows and years indicate the Asian lineage, and yellow dots, arrows and years indicate the Indian Ocean lineage.

(Weaver SC, Forrester NL: 2015)



Map showing envelope glycoprotein substitutions that affect CHIKV fitness for transmission by *A. Albopictus*. The position of the first-step *A. albopictus*-adaptive E1-A226V substitution is indicated by red. Positions of substitutions that epistatically control penetrance of the first-step E1-A226V substitution are indicated by yellow. The position of second-step *A. albopictus*-adaptive substitutions E2-L210Q, E2-R198Q/ E3-S18F and E2-K252Q are indicated by green. The position of artificial substitutions (never reported in natural CHIKV isolates) that in laboratory experiments increase CHIKV transmissibility by *A. albopictus* are indicated by magenta and violet.

(Weaver SC, Forrester NL: 2015)



Antiviral drugs approved between January 1959 and April 2016

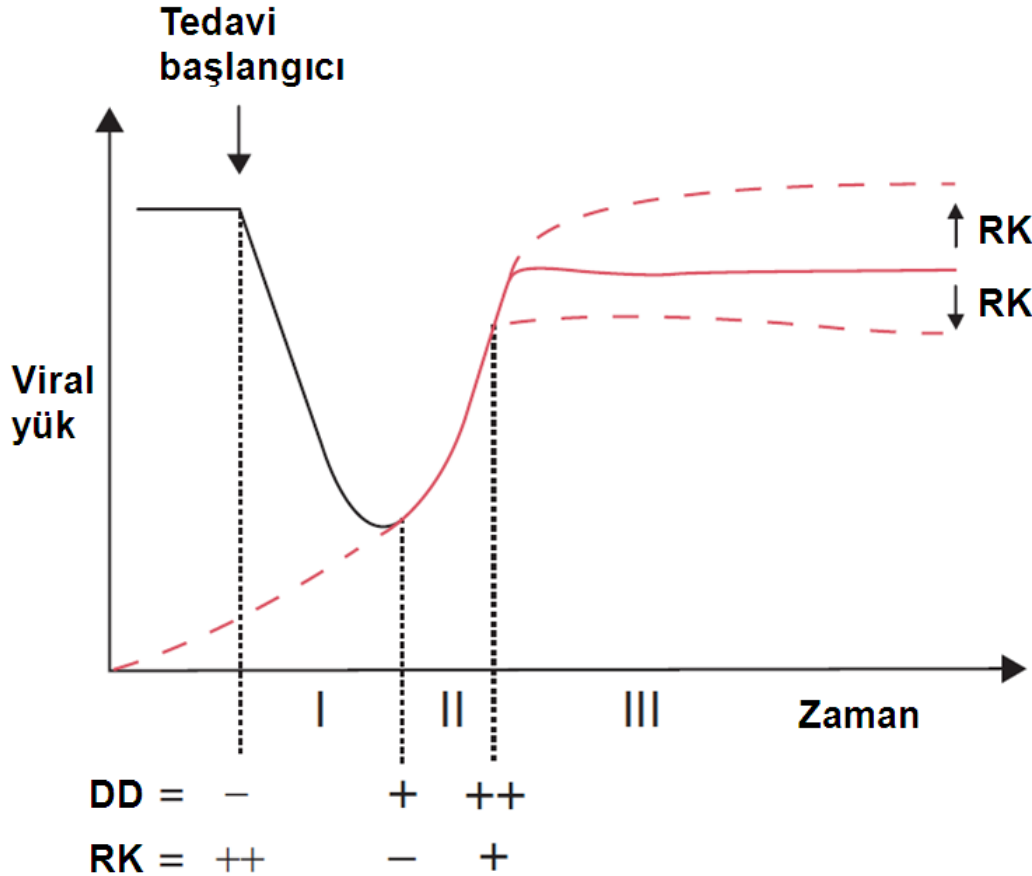
Antiviral direnci

- Antiviral ilaçlara direnç, tedavi sırasında, ilaç hedeflerini değiştiren aminoasit yer değişiklikleri (substitüsyonlarını) taşıyan ve bu nedenle de ilacın inhibitör aktivitesine daha az duyarlı olan viral varyantların seçilimi demektir
- Viral direnç *in vivo* olarak üç faktörle etkilenmektedir:
 - Dirence genetik engel
 - Varyant topluluğunun *in vivo* evrimsel uyumu (*fitness*)
 - İlaç teması

Dirence genetik engel

- Dirence genetik engel (*genetic barrier to resistance*), söz konusu ilaca tam direnç kazanması için bir viral varyantın gereksindiği aminoasit yer değişikliklerinin (substitüsyonlarının) sayısı olarak tanımlanır
 - Yüksek düzey bir direncin sağlanması için tek bir yer değiştirme (substitüsyon) yeterliyse o zaman ilaç düşük bir *dirence genetik engele* sahiptir
 - Üç ya da daha fazla yer değiştirme (substitüsyon) gereksinimi ise yüksek bir *genetik engelin* temsilcisidir

Varyant topluluğun *in vivo* evrimsel uyumu



Viral varyant topluluğunun *in vivo* evrimsel uyumu, viral varyant topluluğunun replikatif bir çevrede yaşamda kalma ve çoğalma yeteneği olarak tanımlanır

(Nijhuis M et al: 2009)

DD: Direnç düzeyi

RK: Replikasyon kapasitesi

İlaça dirençli varyantlar...

- ilaca dirençli varyantlar *in vivo* türümsüler içerisinde minör topluluklar halinde önceden vardılar
 - RNA'ya bağımlı RNA polimerazlarla RNA'ya bağımlı DNA polimerazların hataya eğilimlidirler
 - Perifer kanındaki büyük viral topluluklar oluşturmaktadırlar
 - Virus yarı ömürleri kısadır
- Bu önceden var olan ilaca dirençli varyantlar tedavi öncesinde klasik tekniklerle nadiren saptanabilirler; çünkü direnci sağlayan yer değiştirmiş amino asit/ler (substitüsyonu/ları) genellikle ilaç yokluğunda replikatif kapasiteyi genel olarak azaltırlar. Tedavi öncesi böylesi varyantları tanımlamak için *ultra-deep pyrosequencing* gibi daha duyarlı teknikler kullanılmaktadır

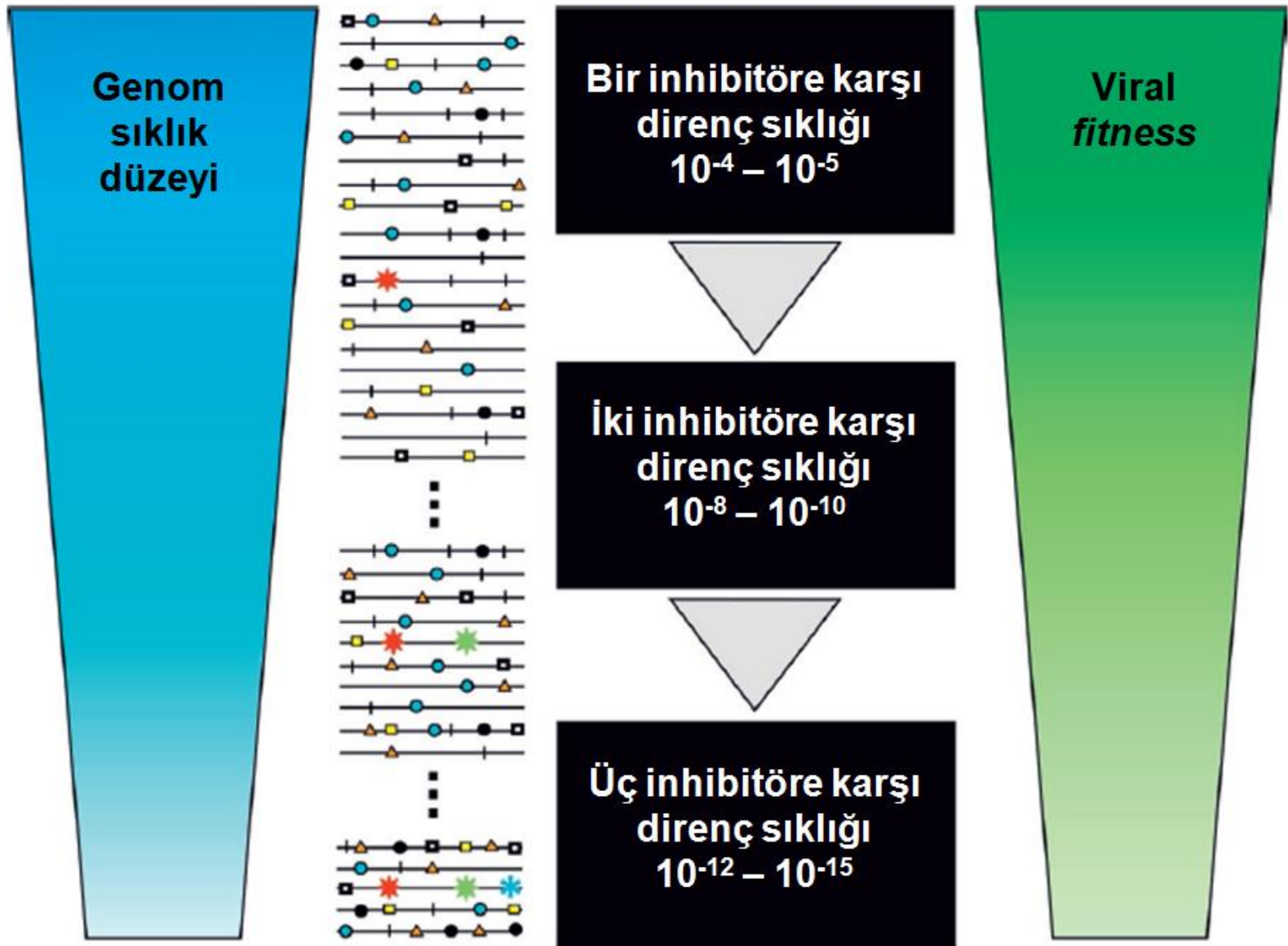


Table 1. DAAs Approved for Treatment of HCV Infection or in Development (Beginning of 2016)

Class	Generation/wave		Compound	Manufacturer	Current status or phase of clinical development
Nucleotide analogues	First generation		Sofosbuvir	Gilead Sciences	Approved
			MK-3682	Merck	Phase 2
			AL-335	Janssen	Phase 2
NS5A inhibitors	First generation	First wave	Daclatasvir	Bristol-Myers Squibb	Approved
			Ledipasvir	Gilead Sciences	Approved
			Ombitasvir	AbbVie	Approved
		Second wave	Elbasvir	Merck	Approved (United States, European Union in 2016)
			Velpatasvir	Gilead Sciences	Phase 3 (Approval in 2016)
	Second generation		Odalasvir	Janssen	Phase 2
			Ravidasvir	Presidio	Phase 2
			ABT-530	AbbVie	Phase 3
			MK-8408	Merck	Phase 2
NS3-4A protease inhibitors	First generation	First wave	Telaprevir	Janssen, Mitsubishi	Approved
			Boceprevir	Merck	Approved
			Simeprevir	Janssen	Approved
		Second wave	Paritaprevir/r	AbbVie	Approved
			Asunaprevir	Bristol-Myers Squibb	Approved (Asia, Middle East)
	Second generation		Vaniprevir	Merck	Approved (Japan)
			Grazoprevir	Merck	Approved (United States, European Union in 2016)
			ABT-493	AbbVie	Phase 3
			GS-9857	Gilead Sciences	Phase 3
Nonnucleoside inhibitors of HCV RdRp	Palm-1 inhibitors		Dasabuvir	AbbVie	Approved

NOTE. Ledipasvir/sofosbuvir, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, grazoprevir/elbasvir, velpatasvir/sofosbuvir, ABT-530/ABT-493, and possibly other compounds are or will be available as single-pill, fixed-dose combinations.
/r, ritonavir-boosted.

Characteristics of DAAs According to the Drug Class

	NS3/4A inhibitors	NS5A inhibitors	NS5B inhibitors
Drugs	telaprevir, boceprevir, simeprevir, asunaprevir, paritaprevir, grazoprevir, vaniprevir	daclatasvir, ledipasvir, ombitasvir, elbasvir velpatasvir	sofosbuvir, dasabuvir, beclabuvir
HCV-genotype coverage	Genotype 1 and 4*	Pan-genotype	Pan-genotype
Genetic barrier	Low	Very low	High
Cross-resistance of class	Yes	Yes	No

*Only for simeprevir, asunaprevir, paritaprevir, grazoprevir, and vaniprevir.

Mutation	Codon	Reduced sensitivity to
V36 M/A	WT:GTG MT:ATG	boceprevir telaprevir paritaprevir asunaprevir
V36L T54S/A	WT:GTG MT:CTT WT:ATC MT:TCC MT:GCT	boceprevir telaprevir boceprevir telaprevir
T54S V55A	WT:ATC MT:TCC WT:GTC MT:GCT	asunaprevir boceprevir paritaprevir asunaprevir
Y56H Y56H Y56L Q80K	WT:TAT MT:CAC WT:TAT MT:CAC WT:TAT MT:CTT WT:CAA MT:AAA(K) MT:CGG(R)	asunaprevir paritaprevir paritaprevir asunaprevir simeprevir asunaprevir
Q80R V107I S122G	WT:CAA MT:CGG(R) WT:GTT MT:ATC WT:TCC MT:GGT(G)	simeprevir, asunaprevir boceprevir simeprevir
S122 R S122A/I/T	WT:TCC MT:CGG(R) WT:TCC MT:GCT(A) MT:ATC(I) MT:ACC(T)	simeprevir simeprevir
S122D/G/I/N/T	WT:TCC MT:GAT(D) MT:GGT(G) MT:ATC(I) MT:AAT(N) MT:ACC(T)	asunaprevir
I132V	WT:ATC MT:GTC	telaprevir simeprevir
R155K	WT:CGC MT:AAG	boceprevir telaprevir simeprevir asunaprevir paritaprevir vaniprevir
R155K	WT:CGC MT:AAG	Boceprevir Telaprevir
R155M R155C/Q	WT:CGC MT:GGC(G) WT:CGC MT:TCG(C) MT:CAG(Q)	telaprevir boceprevir simeprevir asunaprevir vaniprevir
R155G/M	WT:CGC MT:GGC(G) MT:ATG(M) MT:ACC(T)	telaprevir
R155T R155S/F/T/V	WT:CGC MT:ACC(T) WT:CGC MT:TTT(F) MT:ACC(T) MT:GTG(V)	telaprevir telaprevir
A156S	WT:GCG MT:AGC	telaprevir boceprevir vaniprevir
A156S A156T	WT:GCG MT:AGC WT:GCG MT:ACC	telaprevir boceprevir telaprevir boceprevir

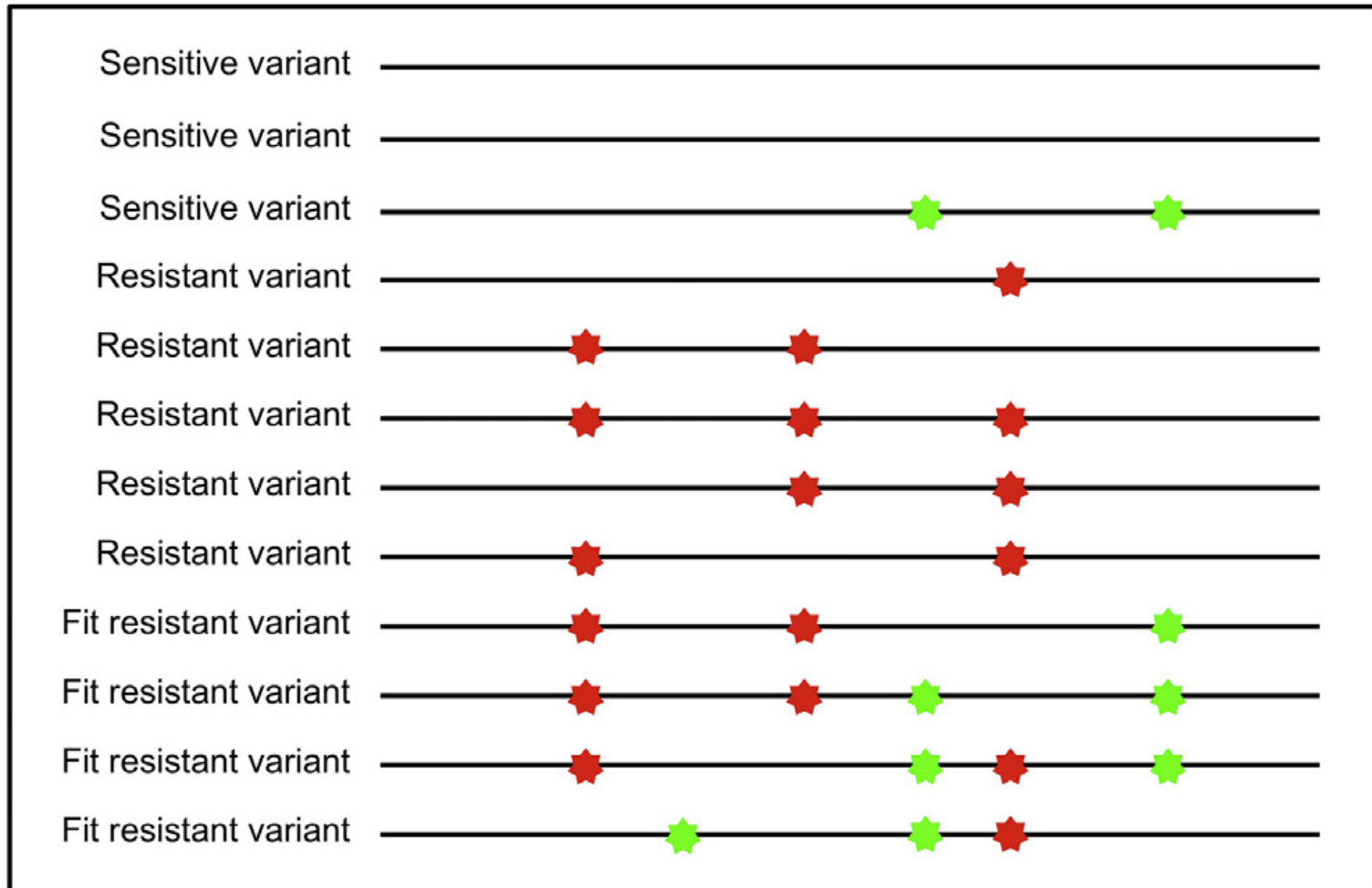
(Coppola N et al: 2016)

HCV Mutations in the NS5B Region Associated With Reduced Sensitivity to NS5B Inhibitors

Mutation	Codon	Reduced sensitivity to	Genotype	Mean fold change in resistance compared to wild-type replicon
L159F	WT:CTT MT:TTT	sofosbuvir	1a, 1b, 2, 3a	sofosbuvir = 1
S282T	WT:AGT MT:ACC	sofosbuvir	2b	sofosbuvir = 16
V321A	WT:GTG MT:GCG	sofosbuvir	1a, 3a	
C316Y	WT:TGT MT:TAC	dasabuvir	1a–1b	dasabuvir = 1,472 (genotype 1a) dasabuvir = 1,569 (genotype 1b)
C316N	WT:TGT MT:ATA	sofosbuvir	1b	dasabuvir = 32 (genotype 1b)
M414T	WT:ATG MT:ACA	dasabuvir	1a–1b	
Y448H	WT:TAC MT:CAC	dasabuvir	1a	dasabuvir = 975 (genotype 1a)
A553T	WT:GCT MT:ACG	dasabuvir	1a	dasabuvir = 152 (genotype 1a)
S556G	WT:AGC MT:GGC	dasabuvir	1a–1b	dasabuvir = 30 (genotype 1a) dasabuvir = 11 (genotype 1b)
G554S	WT:CGA MT:TCA	dasabuvir	1a	dasabuvir = 198 (genotype 1a)
D559G/N	WT:GAC MT:GGA MTAAT	dasabuvir	1a	
A421V	WT:GCG MT:GTG	beclabuvir	1a	
P495L/S	WT:CCG MT:TTG MT:AGC	beclabuvir	1a	

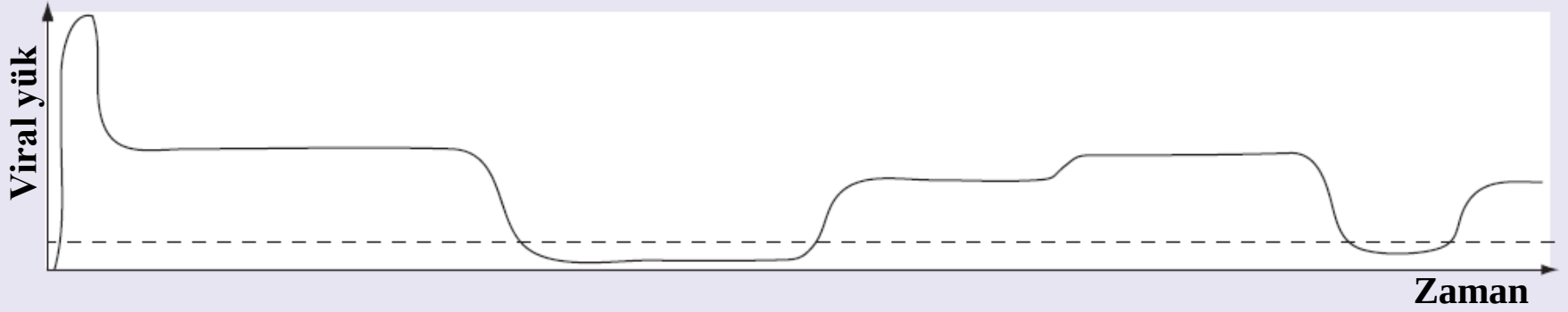
- ★ Resistance-associated substitution (RAS)
- ★ Fitness-associated substitution

HCV quasiespecies



Definitions in HCV resistance

HIV İNFEKSİYONU ve ANTİRETROVİRAL TEDAVİDE TÜRÜMSÜ DAĞILIMI



Akut
infeksiyon

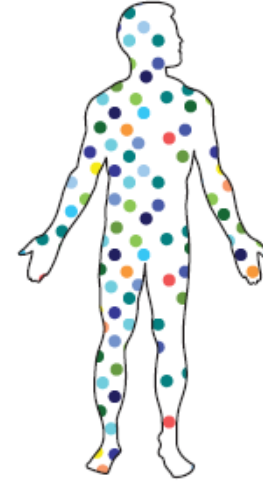
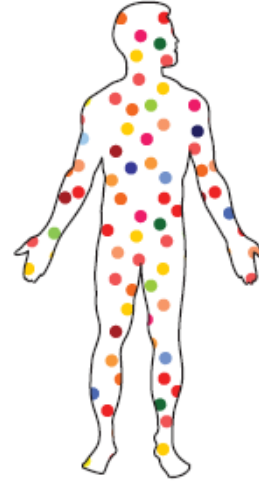
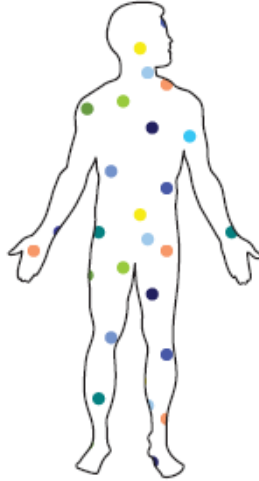
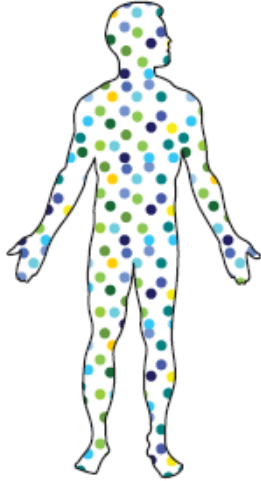
Kronik
infeksiyon

Başarılı ART

Tedavi
yetersizliği

Tedaviye ara
verme

Salvage tedavisi ve
yetersizlik



Vahşi tip HIV-1 varyantları



İlaça dirençli HIV-1 varyantları



Direnç düzeyi

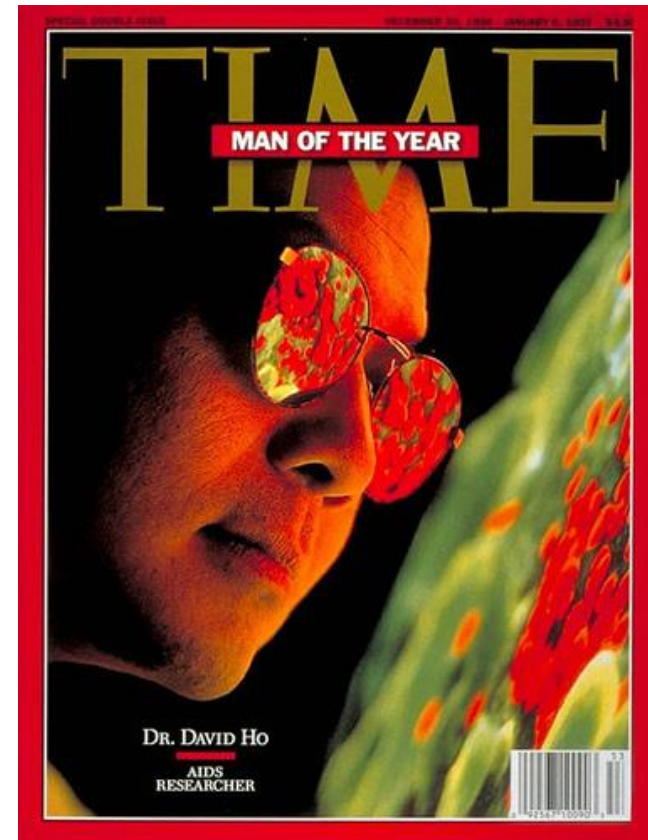
TIME TO HIT HIV, EARLY AND HARD

EARLY treatment of asymptomatic human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection remains controversial. In the AIDS Clinical Trials Group 019 study, zidovudine was shown in 1990 to slow the clinical progression to AIDS in infected but asymptomatic subjects.¹ However, a follow-up of those subjects found no evidence of longer survival with the use of zidovu-

.....
HIV-1 infection. To stack the deck in favor of success, we should exert maximal antiviral pressure (using the optimal regimen) on the virus when it is most homogeneous — during the initial phase of infection. We should bear in mind the lessons learned from the treatment of tuberculosis and childhood leukemia, in which monotherapy resulted in transient responses that were quickly followed by relapses. It was aggressive combination chemotherapy at the outset that led to cures. Optimistically, we can hope that such an approach will become possible in patients infected with HIV-1.

Aaron Diamond AIDS Research Center
New York University School of Medicine
New York, NY 10016

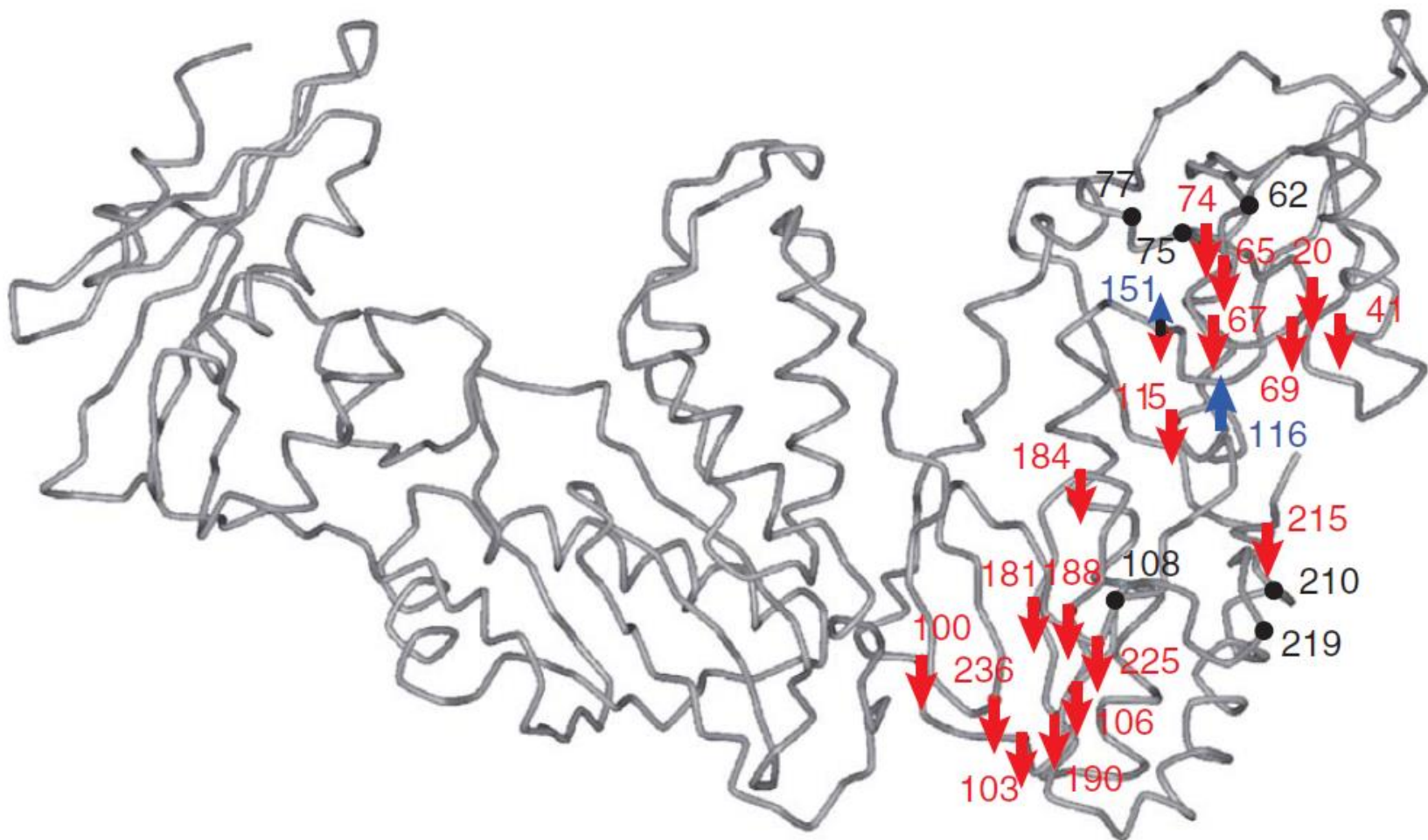
DAVID D. HO, M.D.



Nötral (etki) kuramı

Tür içinde ya da türler arasındaki dizilim değişikliklerinin büyük çoğunluğu fenotip üzerinde etkili değildir, yani nötraldir.

Organizmanın uyum yeteneğine (*fitness*) etkili olmayan ya da çok küçük etkiye sahip olan, kodlayan ya da kodlamayan dizilimlerdeki nükleotid değişiklikleri toplulukta rastlantısal olarak sabitlenirler.



(Quiñones -Mateu ME et al: 2008)

Special Contribution

2015 Update of the Drug Resistance Mutations in HIV-1

Annemarie M. Wensing, MD, PhD; Vincent Calvez, MD, PhD; Huldrych F. Günthard, MD; Victoria A. Johnson, MD; Roger Paredes, MD, PhD; Deenan Pillay, MD, PhD; Robert W. Shafer, MD; Douglas D. Richman, MD

MUTATIONS IN THE REVERSE TRANSCRIPTASE GENE ASSOCIATED WITH RESISTANCE TO REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS

Nucleoside and Nucleotide Analogue Reverse Transcriptase Inhibitors (nRTIs)^aMulti-nRTI Resistance: 69 Insertion Complex^b (affects all nRTIs currently approved by the US FDA)

M	A	▼	K	L	T	K
41	62	69	70	210	215	219
L	V	Insert	R	W	Y	Q
					F	E

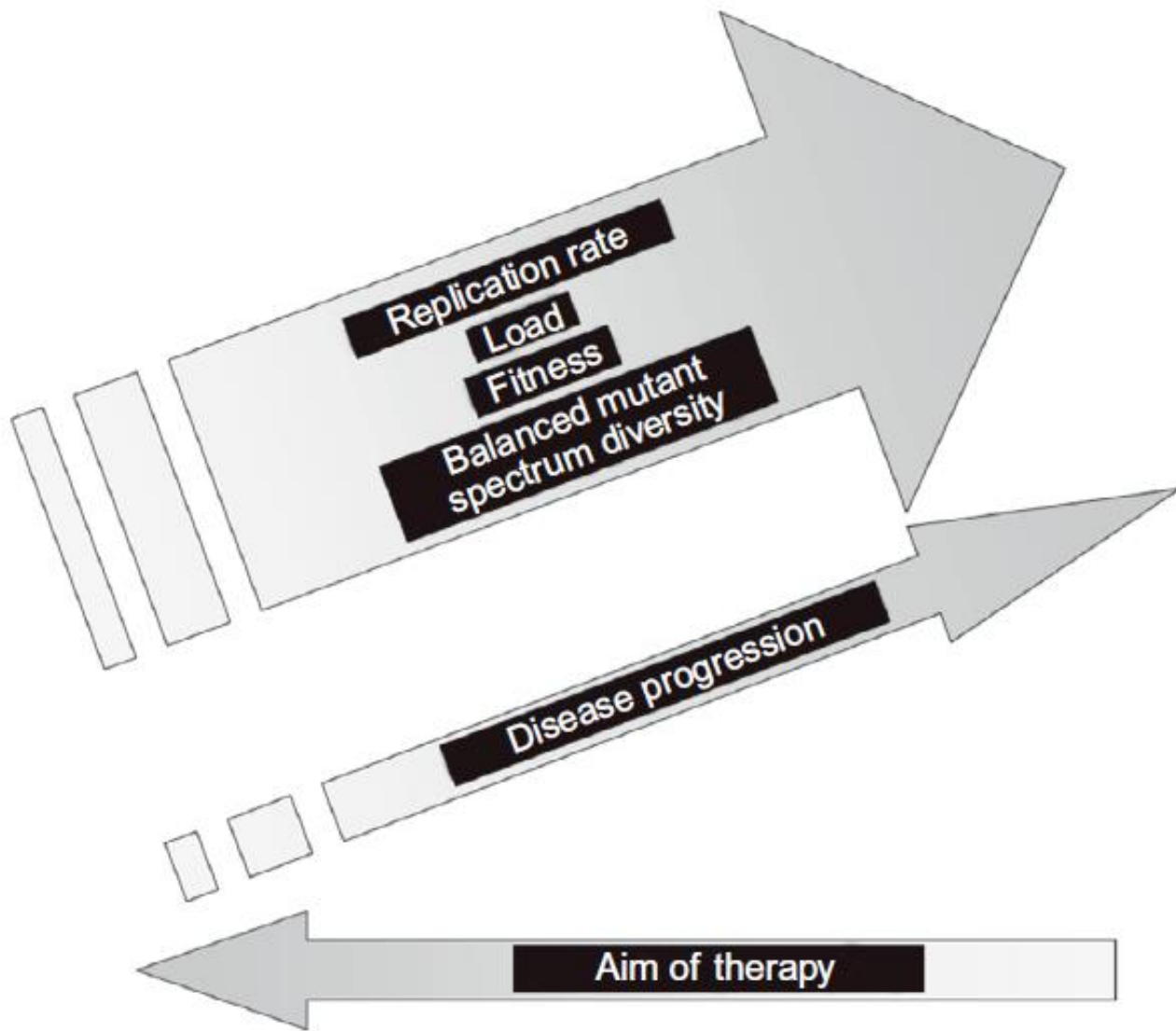
Multi-nRTI Resistance: 151 Complex^c (affects all nRTIs currently approved by the US FDA except tenofovir)

A	V	F	F	Q
62	75	77	116	151
V	I	L	Y	M

Multi-nRTI Resistance: Thymidine Analogue-Associated Mutations^{d,e} (TAMs; affect all nRTIs currently approved by the US FDA)

M	D	K	L	T	K
41	67	70	210	215	219
L	N	R	W	Y	Q
				F	E

Abacavir ^{f,g}	K 65 R E N	L 74 V	Y 115 F	M 184 V
Didanosine ^{g,h}	K 65 R E N	L 74 V		

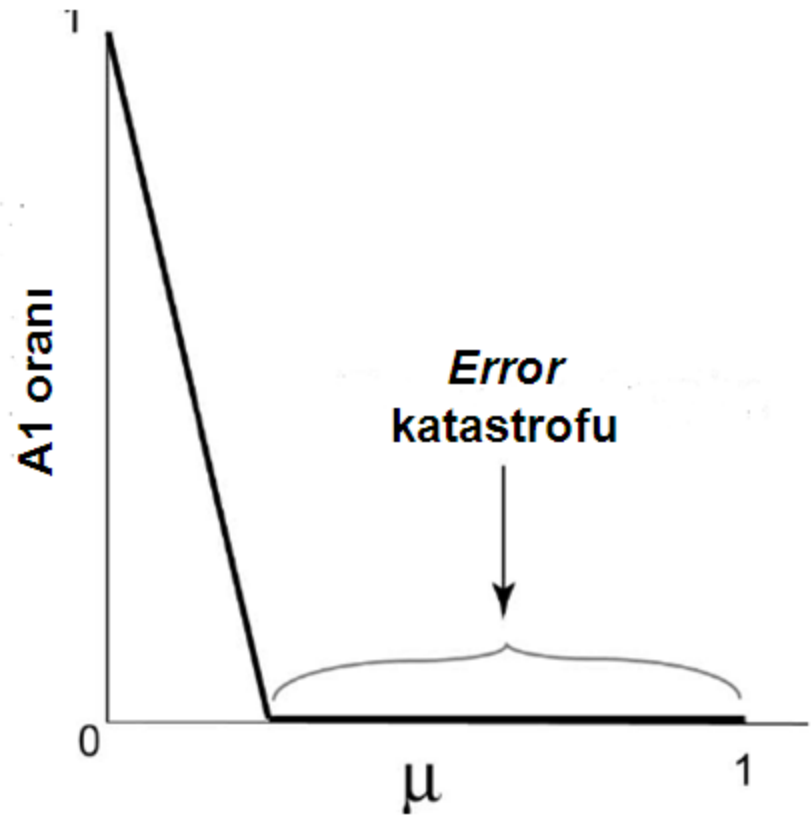
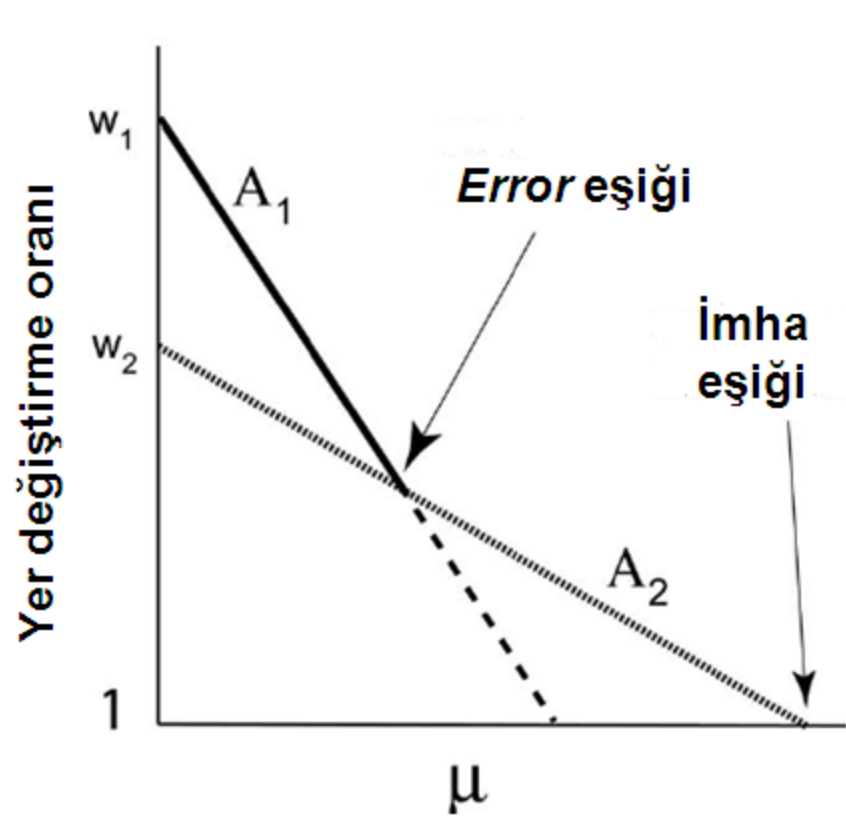


Türümsüler için antiviral tedavi stratejileri

- Non-mutajenik inhibitörler
 - Kombinasyon tedavileri
 - Parçalı tedaviler (Bir uyaran ilaç ve bir devam ilacı)
 - Hücresel işlevleri hedeflemek
 - Konak doğal immün sistemini uyaran ilaçlarla tedavi
 - İmmünoterapi ve kemoterapinin kombine kullanımı
- Mutajenler
 - İnhibitör ve mutajenlerin ardışık ve kombine kullanımı

Hata Eşiği, Hata katastrofisi

- **Hata eşiği:** Ortalama yetkin hata oranı ki bunun üstünde genetik bir sistem tarafından kodlanan bilgi sürdürülemez!
- **Hata katastrofisi:** Hata eşiğinin aşılması sistemin hata katastrofisine girmesiyle sonuçlanır!



(Bull JJ et al: 2005)