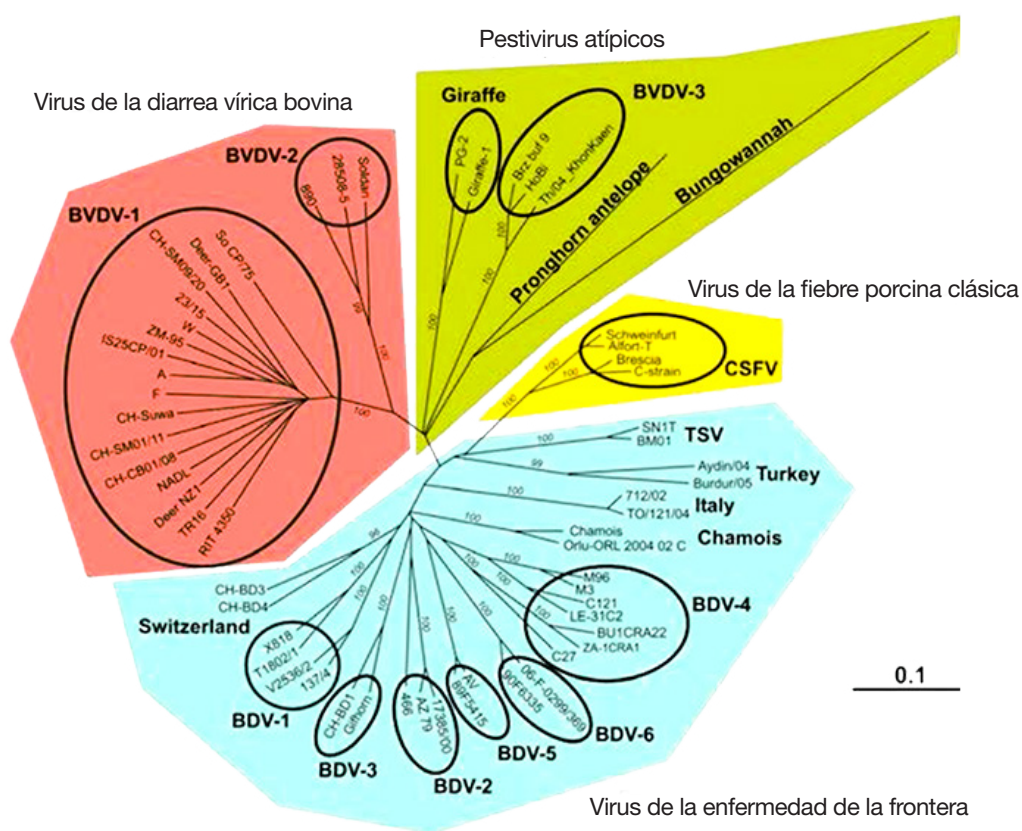


# Comprender el virus

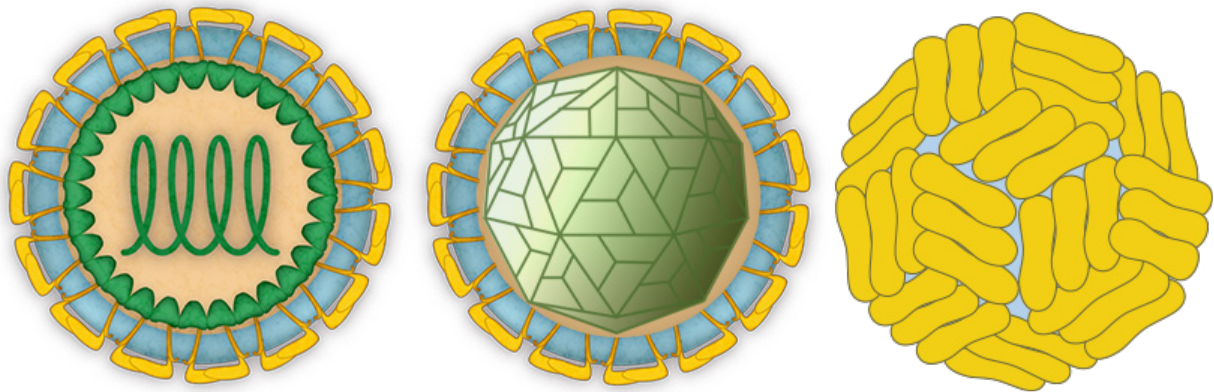
El BVDV es miembro del género Pestivirus, que pertenece a la familia Flaviviridae, la cual incluye también el virus de la Enfermedad de la Frontera (EF) y el virus de la peste porcina clásica, tres virus que provocan importantes pérdidas económicas a la industria ganadera (Herzberg A., et al, 2008).



## ¿Cuál es la estructura del BVDV?

Los pestivirus son virus pequeños y encapsulados de 40 a 60 nm de diámetro. Otras características:

- Estructura de cápside icosaédrica (consistente en una única proteína).
- Los viriones maduros contienen tres proteínas de membrana codificadas por el virus ( $E^{ms}$ , E1 y E2), además de la proteína de la cápside.
- El virus puede ser inactivado por todos los desinfectantes comunes y se inactiva muy deprisa fuera del hospedador. No obstante, los portadores que se desplazan rápidamente de un animal positivo a otro pueden propagar el virus.

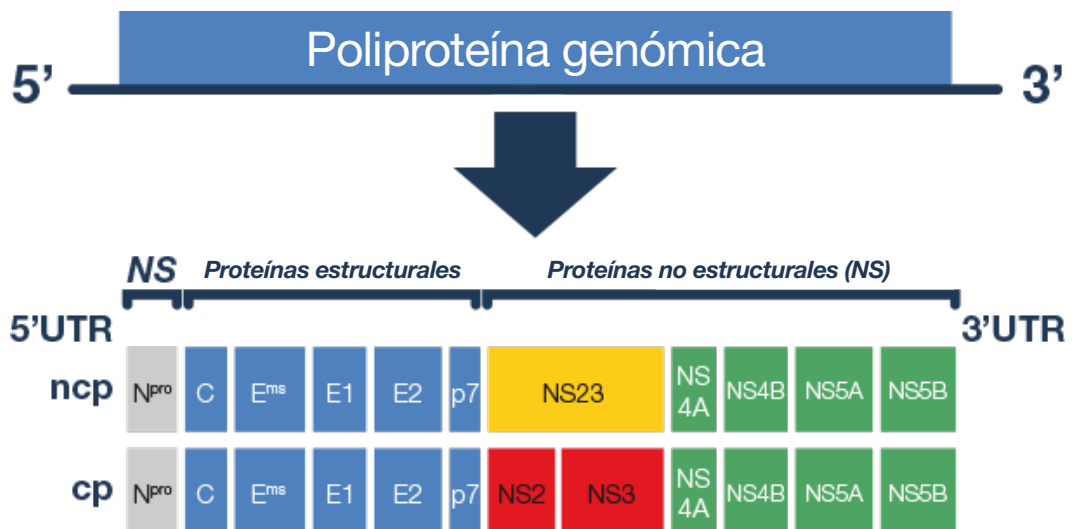


© ViralZone 2010  
Swiss Institute of Bioinformatics

El genoma consiste en un ARN monocatenario positivo de unos 12,5 kb (Tautz N., et al., 2003) y la secuencia se conoce desde 1988.



El único marco abierto de lectura (ORF) está flanqueado por regiones 5' y 3' no traducidas (UTR). El extremo 5' del genoma no está limitado y el comienzo de la traducción se realiza a través de un sitio de entrada ribosómico interno. El extremo 5' del genoma, un UTR de unas 370 bases, va seguido inmediatamente por un ORF único que codifica una poliproteína exclusiva, la cual se escinde y madura en proteínas estructurales y no estructurales de unos 4.000 aminoácidos (Murray CL., et al, 2007).



## PROTEÍNAS ESTRUCTURALES


<b>C</b>	Proteína de la cápside (proteína principal).
<b>E<sup>rns</sup></b>	Glucoproteína de la envoltura (rns significa "RNAsa secretada"); induce la producción de anticuerpos con una actividad neutralizante débil.
<b>E1</b>	Glucoproteína de la envoltura.
<b>E2</b>	Glucoproteína de la envoltura; la región menos conservada del genoma del virus de la BVD codifica la E2. Manifiesta epítomos que son reconocidos por el sistema inmunitario del hospedador. Los anticuerpos frente a esos epítomos son esenciales para la neutralización de la capacidad vírica para infectar. La modificación de estos epítomos permite al virus escapar de la neutralización. La E2 es importante para el desarrollo de vacunas (cuanto más eficazmente se presente la E2 al sistema inmunitario, mayor será el efecto neutralizante).
<b>p7</b>	Proteína muy pequeña con una función muy poco conocida. Esencial para la formación de las partículas infecciosas de virus.

## PROTEÍNAS NO ESTRUCTURALES

<b>Npro</b>	La proteína N-terminal del BVDV codifica una cistein-proteasa que separa el extremo N-terminal de la proteína del núcleo (auto-proteasa).
<b>NS23</b>	Proteína no estructural; serin-proteasa; la proteína más grande del BVDV, con un peso molecular de 125 kD.  El BVDV cp no sólo expresa la NS23 en un único fragmento, sino también en dos proteínas separadas (NS2, 54 kD y NS3, 80 kD). Por consiguiente, puede aislarse siempre la NS3 (con actividad nucleósido trifosfatasa/ARN helicasa) junto con la NS23 en las infecciones por el virus cp de la BVD; la NS3 actúa como proteína marcadora del BVDV cp. La expresión de la NS23 sin escindir parece ser esencial para la formación de las partículas víricas infecciosas (tanto para los biotipos cp como los ncp del BVDV).
<b>NS4A/B</b>	Proteínas no estructurales; la NS4A es un cofactor de la serin-proteasa NS23. Hay pruebas de que la NS4B desempeña un papel en la citopatogenicidad del virus; ninguna induce una respuesta inmunitaria.
<b>NS5A</b>	Proteína no estructural; parte del complejo de replicación.
<b>NS5B</b>	Proteína no estructural con actividad polimerasa de ARN dependiente de ARN.

## REGIONES NO TRADUCIDAS

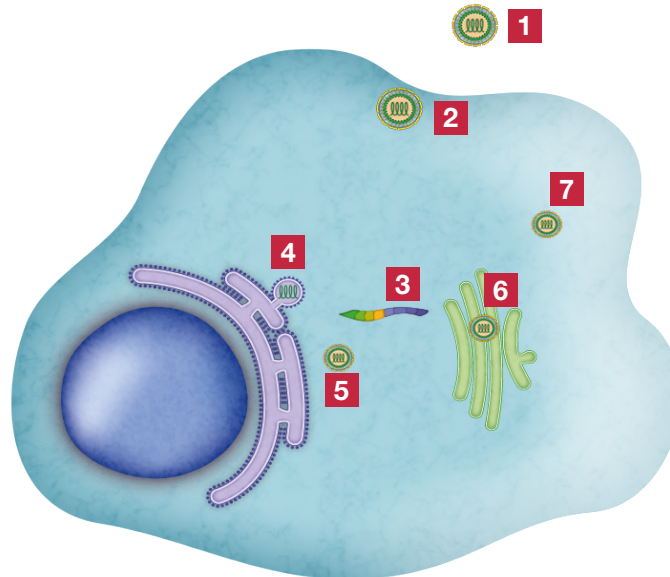
<b>5'UTR</b>	Región 5' no traducida; la región más conservada del genoma del pestivirus; inicio de la traducción de proteínas.
<b>3'UTR</b>	Región 3' no traducida; muy conservada.



<b>NS23</b>	<b>ncp</b>	<p><b>¿Has observado la diferencia entre las cepas cp y las ncp?</b></p> <p>La proteína NS3 sirve como marcador para el biotipo citopático (cp) del BVDV.</p>
<b>NS2</b>	<b>NS3</b>	

## Proceso de replicación del BVDV

El BVDV utiliza una estrategia similar a la de los demás virus ARN monocatenarios positivos para replicarse (Lee YM., et al, 2005; Murray CL., et al, 2007).



### 1. Interacción con la célula hospedadora

- El virus llega a la célula.

### 2. Internalización en la célula hospedadora

- La fijación de la proteína E de la envoltura vírica a los receptores del huésped interviene en la internalización en la célula hospedadora por endocitosis mediada por de clatrin.
- Fusión de la membrana del virus con la membrana endosomal de la célula hospedadora. Se libera el ARN en el citoplasma.

### 3. Traducción y procesamiento

- El ARN monocatenario positivo genómico (ssRNA) se traduce en una poliproteína, que se escinde en todas las proteínas estructurales y no estructurales (para producir las proteínas de la replicación).

### 4. Replicación del ARN

- La replicación se produce en la superficie del RER en las fábricas citoplasmáticas del virus.
- El ARN bicatenario (dsRNA) se sintetiza a partir del ARN monocatenario positivo genómico.
- El ARN bicatenario se transcribe dando lugar a los ARNm víricos.
- El ARN bicatenario se replica dando lugar a nuevos genomas ARN monocatenarios positivos.

### 5. Morfogénesis del virión

- El ensamblaje de los virus se produce en el retículo endoplasmático y parece estar facilitado por el canal iónico p7 del virus.

### 6. Maduración del virión

- El virión brota a través de los complejos ESCRT del hospedador en el retículo endoplasmático y es transportado al aparato de Golgi.

### 7. Liberación del virión

- Los viriones salen de la célula mediante secreción activa.

## Mutaciones en los virus ARN

---

Las mutaciones son frecuentes en los virus ARN; se ha estimado que se producen en torno a una vez por cada ciclo vírico para 10 kb, que es aproximadamente el tamaño del genoma del virus de la BVD. Según esto, cabe esperar que cualquier base del genoma del virus experimente mutación una vez cada 10.000 replicaciones del ARN vírico, es decir más o menos una vez por ciclo de replicación (Bolin SR., et al., 2004).

También pueden producirse recombinaciones genéticas cuando dos viriones diferentes co-infecten la misma célula, permitiendo el entrecruzamiento entre dos genomas y dando lugar a un ARN híbrido. Esto es un acontecimiento extremadamente poco frecuente debido al principio de “exclusión de superinfección”, es decir, al hecho de que dos pestivirus diferentes puedan infectar a la vez a la misma célula (Desport M., et al., 1998).

Los virus mutados pueden ser viables, aunque están en desventaja frente al virus parental.; no obstante, algunas mutaciones pueden provocar la modificación de antígenos víricos, que pueden permitir al virus escapar de la respuesta inmunitaria del hospedador (Bolin SR., et al., 2004).