



Universidade Federal do Rio de Janeiro
Instituto de Microbiologia Paulo de Góes
Concurso Público para provimento efetivo de vagas no cargo de
Professor da Carreira de Magistério Superior

Edital UFRJ nº 54, de 30 de janeiro de 2024 (Consolidado com seus editais de retificação) Versão inicial publicada no DOU em: 02/02/2024 | Edição: 24 | Seção: 3 | Página: 71 a 80, código CR-001 – Setor: Vigilância e patogênese de viroses no contexto de saúde única – Departamento de Virologia Instituto de Microbiologia Paulo de Góes – CCS – UFRJ.

P R O V A E S C R I T A

CANDIDATO: 129379

1



Universidade Federal do Rio de Janeiro
Instituto de Microbiologia Paulo de Góes
Concurso Público para provimento efetivo de vagas no cargo de
Professor da Carreira de Magistério Superior

Edital UFRJ nº 54, de 30 de janeiro de 2024 (Consolidado com
seus editais de retificação) Versão inicial publicada no DOU em:
02/02/2024 | Edição: 24 | Seção: 3 | Página: 71 a 80, código
CR-001 – Setor: Vigilância e patogênese de viroses no contexto
de saúde única – Departamento de Virologia Instituto de
Microbiologia Paulo de Góes – CCS – UFRJ.

PROVA ESCRITA

CANDIDATO: 129379

4-Replicação de Virus com genoma DNA:

Ao longo do processo co-evolutivo patógeno/hospedeiro, os vírus de genoma composto por DNA se diversificaram em termos de organização da estrutura de seus genomas (DNA fita simples, DNA fita dupla, DNA circular covalentemente fechado, DNA linear).

Então, foram selecionadas também diferentes estratégias replicativas de forma a aumentar a eficiência da biossíntese viral independente do tamanho do genoma DNA.

Para discorrer sobre as estratégias de replicação dos vírus DNA, é necessário antes estabelecer as regras comuns à replicação de DNA, são elas:

A replicação ocorre sempre por uma DNA polimerase, que lê a fita molde no sentido $3' \rightarrow 5'$, e adiciona nucleotídeos complementares aos presentes na fita molde no sentido $5' \rightarrow 3'$.

A iniciação da replicação pode ser dependente ou independente de primer.

(2)

- Ocorre de forma a gerar uma forquilha de replicação ou através de deslocamento de fita.

- A replicação é sempre semi-conservativa, ou seja, sempre sobra uma fita original ao terminar o processo.

Com isso em mente, podemos seguir aos exemplos de replicação de vírus com genoma DNA:

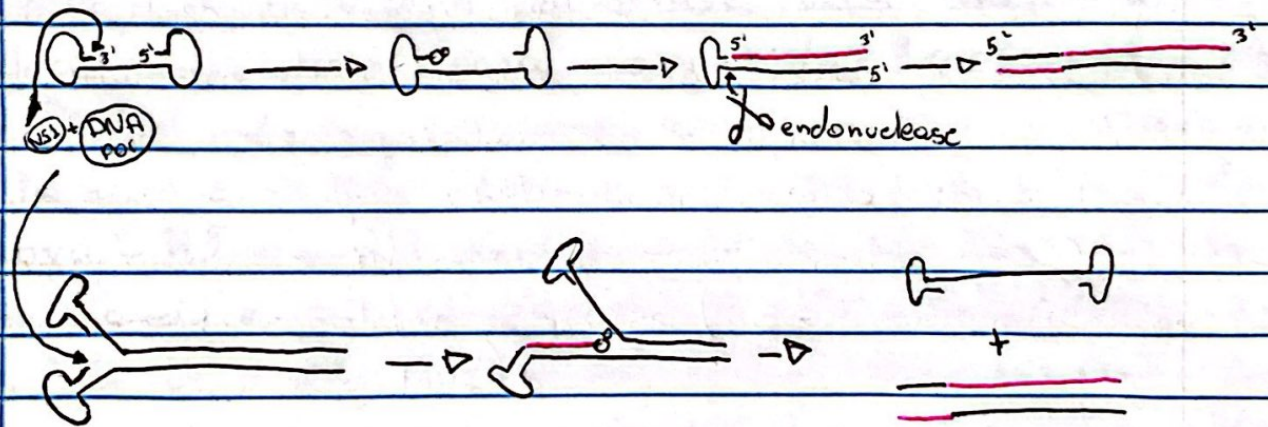
* A replicação do VSU, vírus da estomatite vesicular, ocorre de forma muito similar ao que observamos em células eucarióticas. Seu genoma é composto por uma dupla fita de DNA circular. Uma vez que seu genoma é liberado no citoplasma da célula hospedeira, ele será direcionado ao núcleo da mesma. No núcleo, suas fitas serão desaneladas por uma helicase celular na região de Origem (Ori) de replicação. Então, uma molécula de RNA será utilizada como primer para o início da replicação, gerando uma fita contínua complementar a fita molde. Ao mesmo tempo, a DNA polimerase irá construir uma fita descontínua a partir da fita restante, gerando os fragmentos de Okazaki.

~~Outro vírus~~

* Outro vírus que possui uma interessante estratégia replicativa é o ~~Paryovirus~~ Paryovirus. Este, possui genoma DNA fita simples e replica seu genoma utilizando a estratégia de "rolling hairpin". Nesse caso, o terminal do seu genoma possui uma ~~estrutura~~ estrutura em forma de grampo (em ambos os terminais). Após o genoma viral chegar ao núcleo da célula hospedeira, começa a transcrição dos RNAs virais, ~~os quais são~~ ~~transcritos~~ ~~em~~ ~~ambos~~ ~~os~~ ~~terminais~~. Uma delas é a NS1, que se ligará a região terminal do genoma viral e servirá de primer para iniciação da replicação. A fita é então ~~alargada~~ alongada, formando uma dupla

(3)

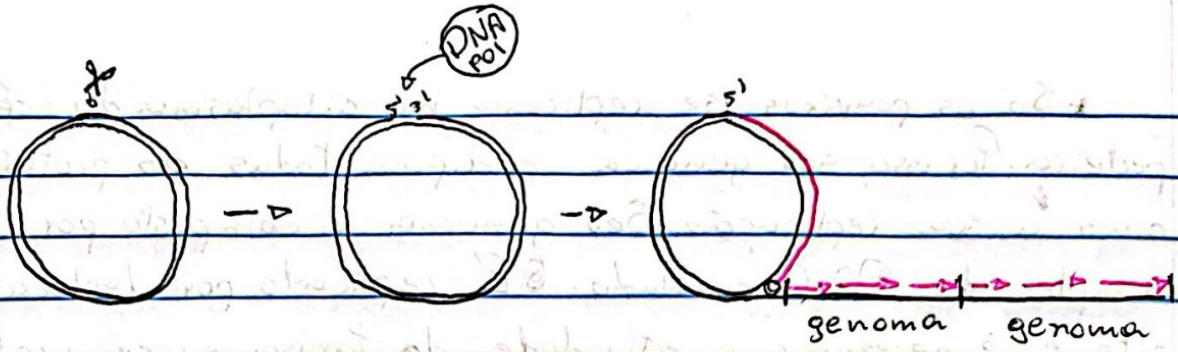
fita de DNA. Por conseguinte, uma endonuclease celular irá clivar a parte em grampo da fita molde, permitindo a formação de duas fitas complementares. Após esse processo, um dos terminais dessa segunda fita formará outras duas estruturas em grampo (uma em cada fita). Uma delas servirá de molde para a produção de uma nova fita, deslocando a fita até então complementar, gerando uma fita dupla de DNA (que continuará produzindo mais fitas) e uma fita simples de DNA genômico. Segue abaixo o esquema explicativo:



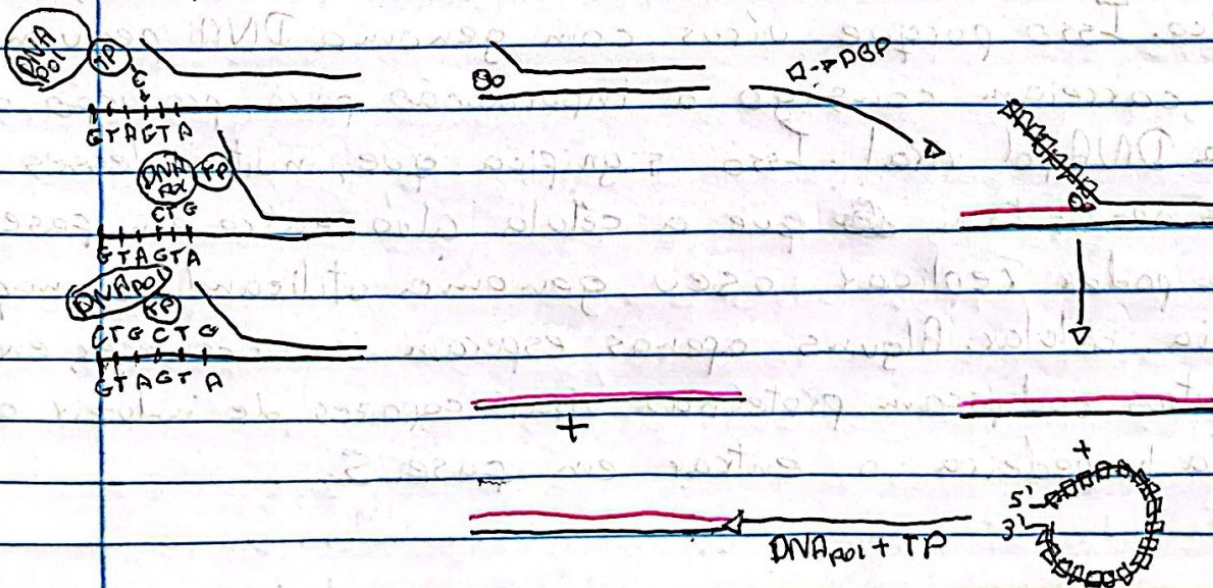
* A estratégia replicativa dos ~~adnavirus~~ vírus da herpes são baseadas em uma estratégia denominada círculo rolante. Seu genoma composto por DNA dupla fita circular, é clivado, no ~~início~~ início do processo replicativo, em apenas uma das fitas, na região de origem da replicação. A partir de então, a DNA polimerase viral começa a síntese da nova fita a partir da fita molde, deslocando a fita até então complementar. Essa fita, também servirá de molde para a produção de uma fita descontínua, o que dará origem a ~~os~~ concatâmeros, que serão resolvidos na etapa tardia do ciclo replicativo viral ao serem clivados os genomas a serem empacotados. Segue na página seguinte um esquema explicativo

4

2

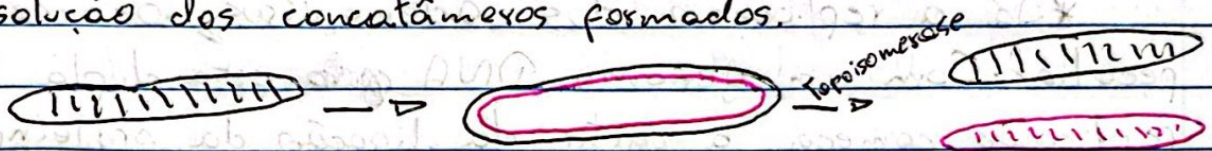


*Já a replicação dos adeno vírus, ocorre de forma peculiar. Com um genoma DNA ~~de~~ fita dupla linear, sua replicação começa a partir da ligação da proteína viral TP (Terminal Protein) em um dos terminais do genoma viral. ATP carrega consigo uma citidina, que será adicionada à fita nova pela DNA polimerase viral, portanto, TP atua como primer para iniciação da replicação. Então, a DNApol adiciona mais uma adenosina e uma timina à fita nova, e "escorrega" para o início da fita, adicionando um novo CAT e dando prosseguimento ao alongamento da fita deslocando a fita complementar a fita molde, gerando como produto uma fita simples de DNA (recoberta por proteína viral) e uma fita dupla semi conservada. A fita simples é então circularizada, unindo seus dois terminais. Essa servirá de molde para a síntese de uma nova fita dupla pelo complexo DNApol + TP. Segue o esquema explicativo



5

* Já os poxvírus se replicam no citoplasma da célula hospedeira. Por isso, seu genoma codifica todas as proteínas essenciais à sua replicação. Seu genoma é composto por uma fita simples de DNA anelado. É replicado por deslocamento de fita e é necessário a atividade da topoisomerase viral para a resolução dos concatâmeros formados.



* Os hepadnavirus possuem um genoma DNA incompleto; Isso ocorre porque esse vírus possui uma DNA polimerase RNA dependente, ou seja, uma Transcriptase reversa. Esse vírus é montado no citoplasma da célula hospedeira e tem o seu RNA incorporado a partícula. Uma vez incorporado, a RT começa sua transcrição em DNA, mas é incapaz de completar a síntese (o que ocorrerá apenas na próxima célula infectada).

- É importante ressaltar que as estratégias de replicação desses vírus genoma DNA, dependem sobretudo da capacidade de armazenamento de informação do seu código genético. Isso porque vírus com genoma DNA pequenos não carregam consigo a informação para produção de uma DNA pol viral. Isso significa que, muitos desses vírus necessitam que a célula alvo entre em fase S para poder replicar o seu genoma utilizando a maquinaria celular. Alguns apenas esperam isso acontecer, enquanto outros codificam proteínas virais capazes de induzir a célula hospedeira a entrar em fase S.

6

2- Patogênese das infecções virais

O termo patogênese vem do termo grego "pathos", que significa doença, e o termo "genes", de origem. Portanto, a patogênese das infecções virais é o conjunto de acontecimentos desencadeados pela infecção viral que levará à doença do portador.

A patogênese será definida pelo sítio de infecção viral pela capacidade citocida do vírus e pela resposta imune gerada contra a infecção. Ainda, será limitada pelas vias de transmissão e pela quantidade de inóculo necessário para o vírus vencer as barreiras iniciais de proteção do organismo hospedeiro. Ou seja, vírus que infectam o sistema respiratório levarão a doenças relacionadas a esse sistema como o Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), pneumonia, gripes e resfriados. Esse é o caso, por exemplo do FLUV (vírus influenza), que é transmitido por via aérea e infecta as células do trato respiratório superior, através do reconhecimento do ácido-siálico ($\alpha 2,3'$ ou $\alpha 2,6'$) presentes nas células desse sistema. Esse vírus pode infectar também macrófagos residentes e chegar a infectar células alveolares nos casos mais graves. A resposta imune gerada para combater a infecção, leva a produção de citocinas como IL-6, INF- α e INF- β , entre outras, que recrutarão linfócitos ao sítio da infecção mas também aumentará a quantidade de infiltrados celulares, o que dificulta a respiração.

Há também aqueles vírus transmitidos por artropodes, como o DENV, ZIKV e CHIKV. É o mesmo caso do vírus da Febre Amarela, que possui um ciclo urbano e silvestre e é transmitido através ~~de~~

7

da picada do mosquito infectado. Portanto, as primeiras células a serem atingidas serão as sanguíneas, como monócitos e macrófagos circulantes. Uma vez na corrente sanguínea, o vírus pode atingir diversos órgãos, mas atingirá principalmente o fígado e os rins levando a destruições severas desses órgãos que estão associados aos casos clássicos da doença como o "amarelamento" dos olhos devido a icterícia e a disfunção renal.

Existem aqueles que infectam apenas células do sistema imune, como o HIV e o HTLV. No caso do HIV, a transmissão ocorre através de contato entre fluidos provenientes de pessoas infectadas com região de mucosa de pessoas saudáveis. Esse vírus tem tropismo por células $CD4^+$, como linfócitos, macrófagos e células dendríticas. A doença é classicamente dividida em três fases. A fase aguda, onde ocorre a primeira expansão viral, caracterizada por uma viremia alta associada a uma depleção de células T circulantes, morte devido a extensa replicação viral; essa fase dura em média de 2 a 4 semanas. Aos poucos o sistema imune consegue reduzir a viremia, principalmente com uma intensa resposta via linfócitos T citotóxicos, e a doença entra em sua fase crônica ou de latência em que reservatórios virais permanecem íntegros, mas a viremia se torna baixa ou indetectável. Essa fase é caracterizada por sintomas leves ou indetectáveis. Caso não haja tratamento com a terapia antirretroviral, ao passar dos anos o sistema imune vai aos poucos colapsando e perdendo a guerra contra a infecção viral, que não é eliminada devido aos reservatórios virais. Então, começa a fase da Aids propriamente dita.

8

9

3-Estratégias de prevenção e controle das viroses no contexto de saúde única:

O controle e a prevenção das viroses deve ocorrer de forma vigilante pelos sistemas de saúde de cada país. Isso começa desde garantia de saúde aos cidadãos (a fim de gerar uma população saudável e mais resistente às infecções virais); a promoção de medidas não farmacológicas; vacinação; e tratamento adequado.

A garantia de saúde básica engloba também termos como a qualidade de vida, saneamento básico e atendimento ambulatorial adequado. Um povo menos estressado, com melhor qualidade de alimentação, com menos exposição à ambientes insalubres e com acesso a tratamentos de forma rápida e eficiente; estará menos propenso a ser acometido por viroses.

Em alguns casos, como na pandemia de Covid-19 é necessário também aplicar medidas de segurança não farmacológicas. ~~Utilizando~~ Utilizando o caso da Covid-19, uma doença nova, causada por um patógeno de rápida transmissão, que encontrava hospedeiros virgens, com capacidade de levar a morte do hospedeiro ou a uma alta morbidade, sem tratamento e vacinação disponíveis, uma solução é utilizar estratégias ~~para~~ para frear a transmissão. São essas, o rápido diagnóstico dos infectados, ~~seu~~ seu isolamento, utilização de ferramentas que bloqueiem a transmissão (máscaras, luvas, jalecos); distanciamento social; diminuição da população circulante; fechamento de vias e aeroportos.

Apesar disso, as estratégias mais eficientes de preve-

9

8

Também, quando possível, é recomendado ~~proteger~~ proteger a população por meio de vacinação ao público ~~suscetível~~ suscetível a infecção. É o caso das crianças e dos idosos contra a infecção por FLUV, ~~que~~ que causa uma doença de transmissão sazonal, ~~cuja~~ cujas cepas circulantes podem ser mapeadas a fim de alterar a vacina para as cepas mais prováveis de acontecer naquele período. Vacinas contra infecções virais podem ser de diferentes tipos, como, vacinas atenuadas, vacinas inativadas, vacinas de DNA, vacinas de RNA e vacinas recombinantes.