



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: 184780**





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: 184780

### ② A Patogênese das Infecções Virais

O estudo da patogênese viral tem sua importância na saúde pública no sentido de correlacionar e vincular os conhecimentos dos mecanismos de atividade viral, com as possíveis meios de intervenção medicamentosa, ou preventiva.

A patogênese depende do balanço e ajuste entre a capacidade do hospedeiro de combater e debelar a investida viral com a especifica metodologia estrutural e funcional de infecção. Segundo a classificação internacional de Baltimore é possível classificar de forma sistemática os vírus segundo a composição dos seus ácidos nucleicos como se segue:

Classe I - vírus que apresentam genoma de dupla fita de DNA (dsDNA)

Classe II - vírus com genomas de fita simples de DNA (ssDNA)

Classe III - vírus com genomas de fita dupla de RNA (dsRNA)

Classe IV - vírus com genomas de fita simples de RNA com leitura idêntica ao mRNA eucariótico, são chamados positivos, e representados pela sigla ssRNA<sup>+</sup>.

Classe V - vírus similares aos anteriores, porém com leitura de ORF inversa são chamados de negativos, lemos: ssRNA<sup>-</sup>

Classe VI - podem ser vírus de DNA, porém contém transcriptase reversa e fazem a transcrição de RNA  $\xrightarrow{TR}$  DNA durante a replicação a exemplo o HIV.

Classe VII - similares aos anteriores, porém seu genoma se compõe de DNA e seu capsídeo carrega a polimerase transcriptase reversa.

Rômulo



Adicionalmente à compactação, a estrutura dos ácidos nucleicos são importantes por suas nuances na patogénia e estratégias de infecção viral. Dessa forma temos:

Vírus com genomas circulares, da mesma forma que um plasmídeo, os origens de replicação se mantêm em ordem para expressão.

O genoma pode ser segmentado a exemplo do vírus da Influenza 1, 2 e 3 que seu genoma se compõe de DNA fragmentado em segmentos de diferentes tamanhos, onde cada fragmento há de ser transcrito individualmente, em diferentes momentos pela RNA pol II celular. Estratégia esta que gera grande quantidade de erros de transcrição e de origem às muito conhecidas variantes sazonais, por outro lado se torna uma vantagem uma vez que a seleção e variabilidade deste vírus resulta em um efetivo mecanismo de escape do sistema imune do hospedeiro.

Sendo possível encontrar o genoma linear, estratégia esta associada a uma integração mais eficiente ao genoma do hospedeiro (quase sempre células eucarióticas). Após a fase de desnudamento ou desenvolvimento e liberação do ácido nucleico é possível a transcrição imediata de proteínas precoces (em vírus da dengue) e início rápido da síntese da expressão de Interferon e ativação do chamado "Estado antiviral" de células adjacentes.

Outra importante vantagem reside na ação imediata da integração viral pela enzima ~~trans~~ integrase (produzida na fase precoce de expressão), trabalho enzimático específico e bem realizado por este tipo viral. A consequência do vírus poder fazer uma ação rápida e assertiva habilita outros vírus a exercer uma infecção do tipo crônica e persistente. A habilidade de se instalar no genoma e permanecer no estado de não expressão (EPISOMAL) dá a característica patogénica de cronicidade e de possível recorrência, se o sistema imune do hospedeiro não conseguir destruir a célula infectada.

At mesmo tempo o exemplo de herpes vírus (HSV 1, HSV 2 e HSV 3,

Página (2)







na presença selectiva sobre os vírus que desenvolvem as suas próprias estratégias de escape. Desta forma, temos a imunidade inata ou natural, representada pelos seus componentes:

- 1) Células Dendríticas
- 2) Macrófagos
- 3) Sistema Complemento
- 4) Células NK (Natural Killers)
- 5) Barreiras físicas genéricas (pele, pelo, mucos, secreções, queratina, ...)

Embora a primeira protecção e a classe das células apresentem uma estratégia a fim de atingir seu sítio primário de infecção. A penetração perpetrada pelo aparelho bucal dos antropóides configuram um mecanismo de desenvolvimento de imunidade viral pelo encimamento das barreiras da pele e alcance do sítio primário de replicação e onde partem para seus órgãos de tropismo, com sucesso desenvolvem a e quem a doença.

Sendo o exemplo de sistema imune inato o vírus de influenza, e suas proteínas peptídicas inibem a expressão de moléculas do T<sub>H</sub>1 e escapam-se da ação das células NK, da mesma forma as proteínas não estruturais inibem a expressão de interferon IFN $\alpha$  e  $\beta$ , retardando a instalação do estado anti-viral nas células epiteliais.

O fenómeno de "SPM-PCR", onde o vírus pode voltar de um organismo morto com outra estratégia de infecção é também um efeito patogénico importante, uma vez que a "morbidade" apresentada após a infecção inter-espécie é uma forma de escape de ambos sistemas de imunidade.

O vírus do HIV tem sua patogénia associada a mecanismos de escape infectando células do sistema imune, mais especificamente os linfócitos Th (auxiliadores ou helper) com a molécula auxiliadora CD4+, uma vez que estas células infectadas não exercem sua actividade de atração da expansão clonal de linfócitos B, atracção de células Tc (citotóxicas, CD8+) que o nome da doença e o agente os organismos que é a imunodeficiência.

O que afecta o sistema imune adaptativo às questões de lidar com os mecanismos de escape de seus seus elementos, que são eles:

- 1) linfócitos Th (CD4+), 2) linfócitos Tc (CD8+), 3) linfócitos B

Rafael (4)



O intermediário desses sistemas são as células dendríticas que junto com macrófagos apresentam os antígenos aos órgãos linfóides centrais e periferiais.

Assim, a vacinação é a melhor resposta no que diz respeito a diminuir os efeitos do controle das patógenos virais. Eles se antecipam a muitos dos sistemas de defesa viral. Eles se destacam na síntese de proteínas fulcrais na infecção. Eles tem um papel de avaliar o vírus e ter sucesso replicativo incluindo a síntese de integrase, síntese de HIV-1, através via de entrada de ataque e síntese de proteínas antenais (estado antenaral), incluem proteínas ligadas de DNA e RNA viral.

Os agentes vivos nestas patógenos se referem às formas como os vírus integram e usam o hospedeiro a sintetizar suas próprias proteínas, a like células cancerígenas pela saúde e replicação viral (parasita celular estivo) faz isso habitual. Assim como a resposta imune aos vírus geram o processo inflamatório que desencadeará áreas afetadas por macrófagos infiltrantes, edema local, fluxo de células para a área afetada, antes a vacinação é um preventivo ideal uma vez que anticorpos de memória e neutralizantes fazem o papel bloqueador do início deste quadro.

Particularmente, os vírus de genome de RNA trazem consigo proteínas antivirais não-estruturais a fim de iniciar a sua patogênese. As polimerases de RNA, RNA dependentes são os principais alvos farmacológicos, pois são exclusivos do vírus e não acarretam em prejuízo ao hospedeiro (característica de especificidade do fármaco). Fígura esta que impede na forma de patogênese, pela expressão de proteínas tardias em um espaço de tempo maior em comparação com os vírus de genome ssRNA+, que ao serem já totalmente expressos, fatores de virulência inibitórios do hospedeiro são produzidos imediatamente, estes outros precisam carregar proteínas virais, transcriptase reversa, e proteínas Rpld (RNA polimerase RNA dependente)

Em suma a patogênese resulta do status do hospedeiro e a combinação com o vírus em questão, seus desdobramentos, agentes e particularidades será dada pela resposta imunológica dentro e fora do período produtivo, de memória viral e órgãos afetado.

tem(2)→(5)



#### 4) Replicação de vírus com genoma de DNA

Os vírus com genoma de DNA são considerados os mais numerosos e são importantes nas doenças mais comuns experimentadas na sociedade pública, entre eles o Sarampo, Rubéola, Herpesvírus, Herpesvírus, Rubéola, etc...

Os vírus de DNA se classificam da seguinte forma segundo Baltimore: DS DNA → classe I, DNA de pla-fita

SS DNA → classe II, DNA de pla-fita simples

RT-DS DNA → classe III, DNA de pla-fita, com transcriptase reversa

Quanto à estruturação do genoma de DNA ele se apresenta:

1) Segmentado → dividido em fragmentos

2) Circular → como um plasmídeo sem terminação 5' ou 3' livres.

3) Linear → 2 terminos 5', 3' em ambos (dupla-fita) livres.

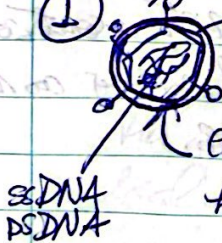
Quanto à composição da partícula viral madura:

1) Envelopado: Envolto com bicamada lipídica do hospedeiro

2) Não envelopado: Cápside livre de lipídios, somente proteico.

→ proteínas de ancoramento (espiculas ou "spike proteins")

1) → envelope chamada lipídica



(herpesvírus)

capside icosaédrica ou

helicoidal (influenza)

esta pode ser PENTAMÉRICA ou

HEXAMÉRICA com proteínas em arranjos particulares.

#### 2) ← cápside icosaédrica ou helicoidal

← genoma de DNA (SS ou DS)

← proteínas de ancoramento (pequenas fibras)

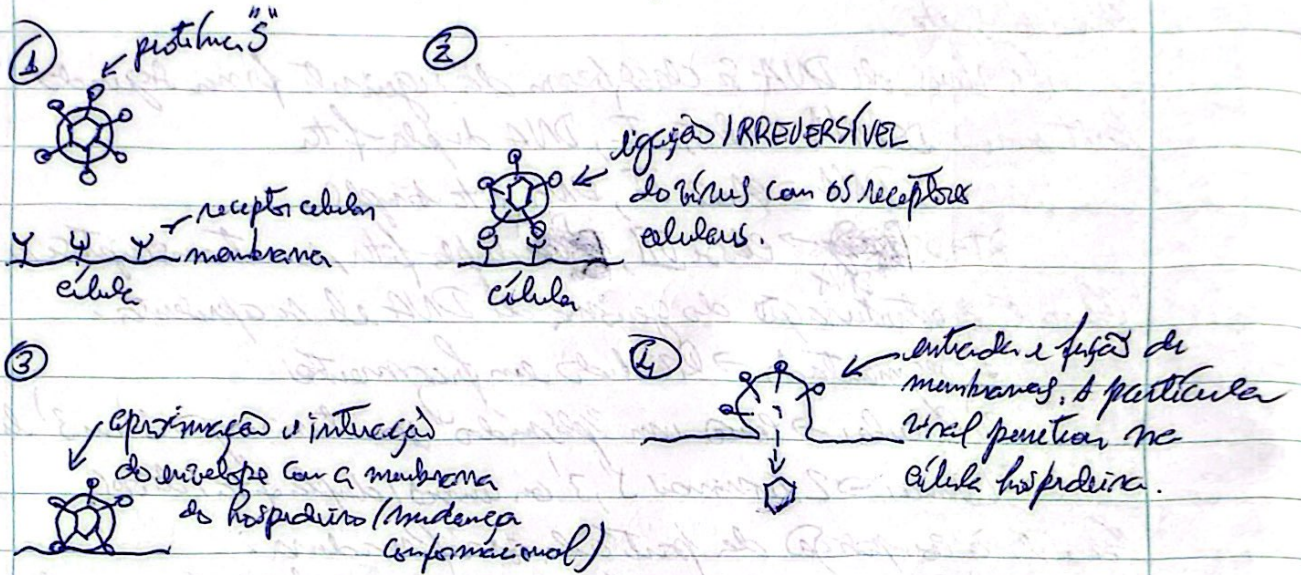
#### A fase de acoplamento/reconhecimento dos vírus de DNA

Os vírus de DNA têm estratégias de acoplamento atreladas à estrutura externa e externa da sua partícula. Dessa forma os vírus envelopados primeiramente adotam a estratégia de reconhecimento do receptor do hospedeiro. O advento da ligação vírus-hospedeiro modifica estruturalmente a proteína viral, que aproxima

Regra (1) A

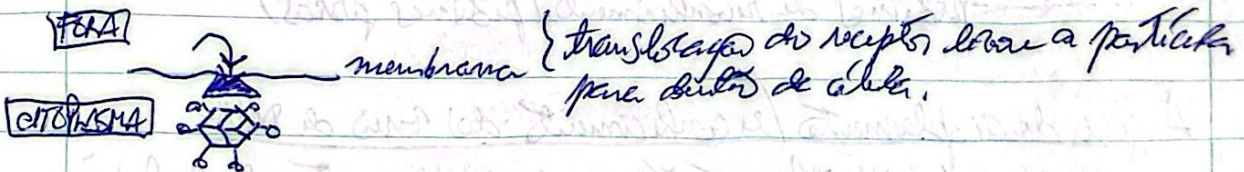
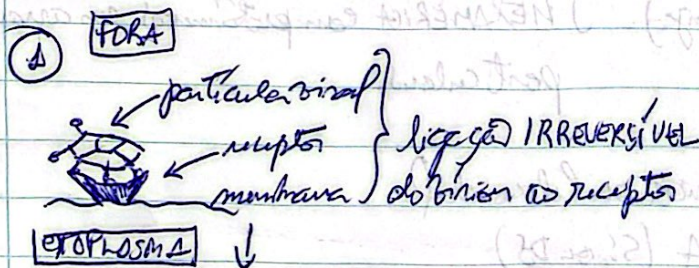


e após resíduos de aminoácidos hidrofílicos (resíduos de leucina, isoleucina, valina, prolina) que fazem a aproximação da membrana do hospedeiro com o envelope viral, fundindo por afinidade hidrofóbica ambas e permitindo a entrada do vírus.



De outra forma, os vírus não-envelopados, fazem sua penetração por outros mecanismos a saber:

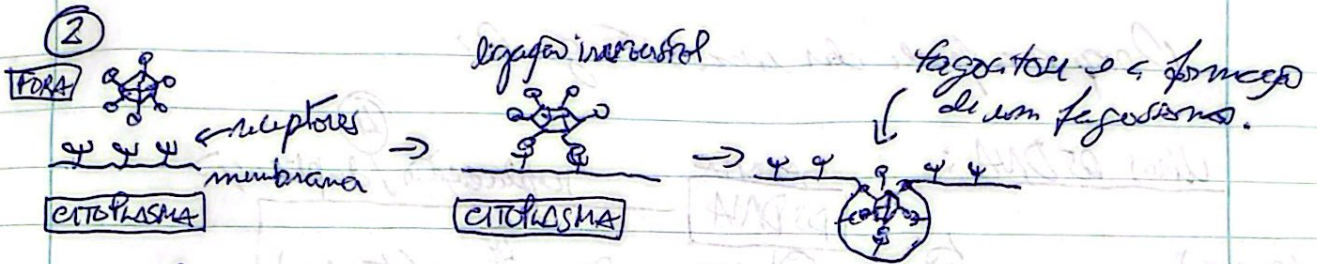
① translocação por receptores: Este mecanismo ocorre pelo fato de a interação reside na possibilidade de após a ligação irreversível do vírus ao receptor do hospedeiro, este ser translocado para dentro da célula.



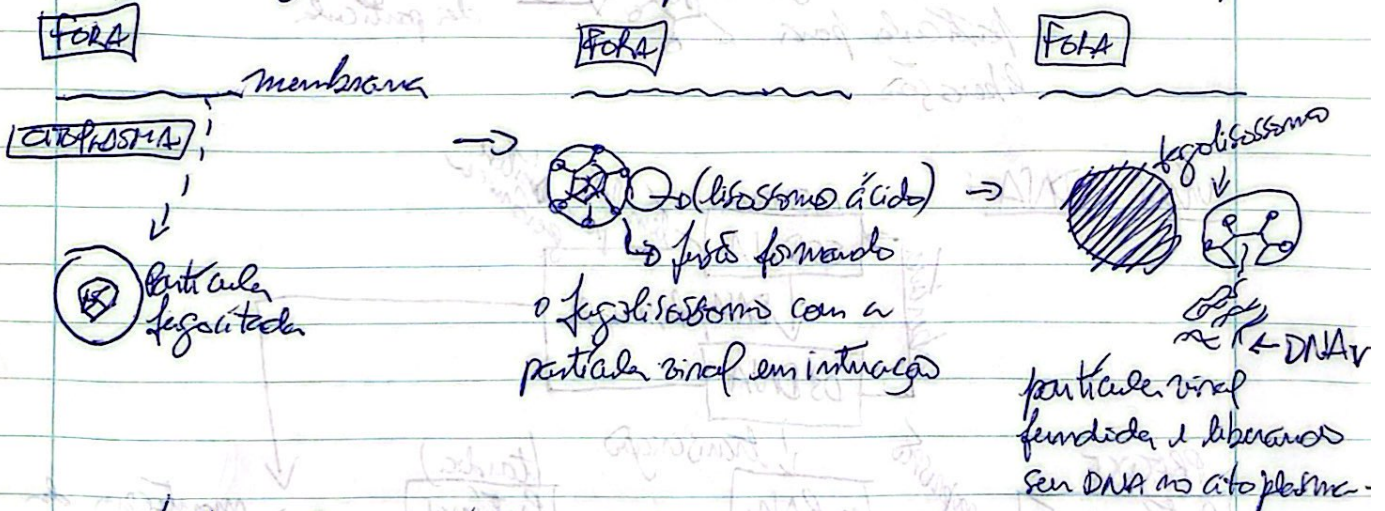
② Endocitose: Apresentando a característica de células de poderem fazer ter antígenos o/ou sólidos, o vírus pode tomar esta via para penetrar à célula.

Página (2)





O destino do fagossomo, na célula com um lisossomo ( $pH < 6$ ), muitas vezes favorece a entrada do vírus na célula onde uma vez dentro da célula a fusão com lisossomo o pH baixo altera a estrutura das proteínas de fuso viral, expondo mais uma vez resíduos hidrofóbicos e favorecendo a liberação do conteúdo da partícula viral, dentro do citoplasma.



Há ainda a influência iatrogênica para que o vírus possa atingir seu local de ação e penetrar na célula.

### Mecanismos de expressão e replicação dos vírus de DNA

Os vírus de ssDNA e dsDNA podem diferir na forma como se fazem os eventos celulares, de forma ~~geral~~ geral como?

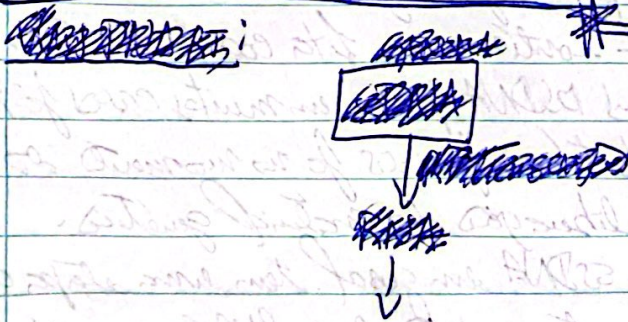
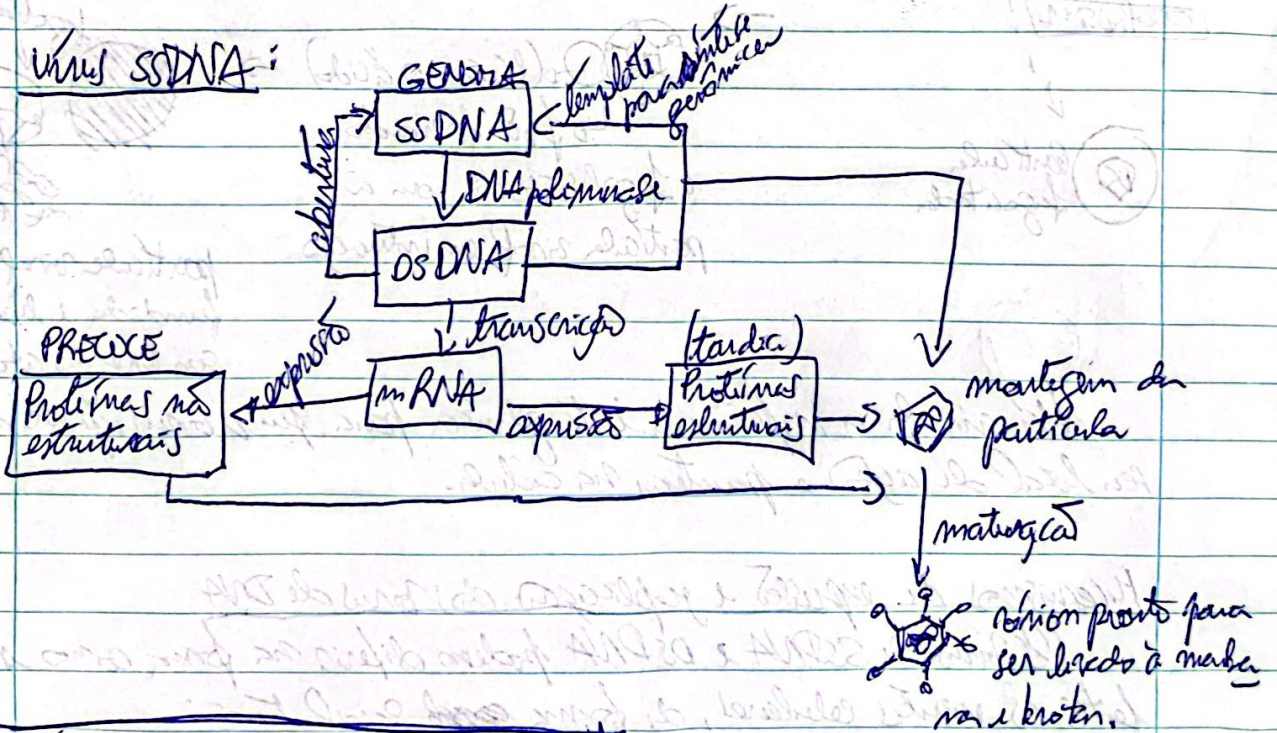
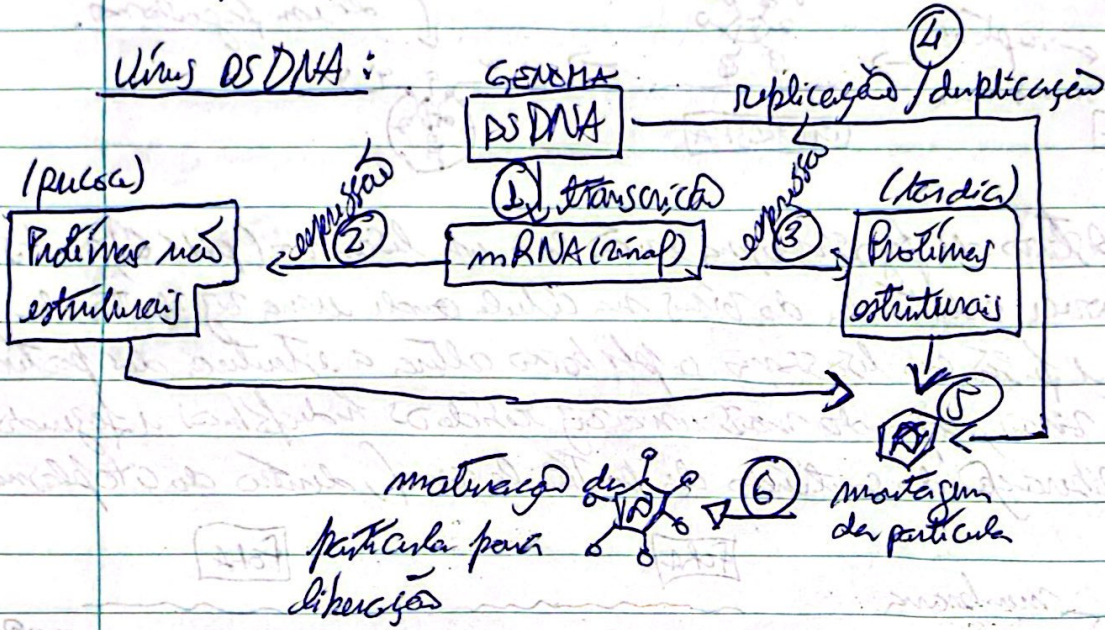
O vírus de dsDNA, classe I contém uma fita codificante e uma fita complementar, assim o vírus dsDNA pode, em muitos casos já iniciar a transcrição e expressão das proteínas precoces já no momento do desmembramento da partícula e liberação do material genético.

Por outro lado, o genoma ssDNA em geral tem uma etapa a mais de síntese de cDNA e então a transcrição de mRNA para a síntese de proteínas precoces e tardias.

Princípio A



Porque pode dar uma vida geral:



Revisão (9)



## Os impactos que a infecção causa na célula.

Quando há expansão e lise celular em um tecido devido a um vírus podemos entender como parte de patogenicidade dependente de onde ele se instala. Os vírus de DNA possuem envelope de envelope fazem por ~~tipicamente~~ <sup>tipicamente</sup> ~~na~~ <sup>na</sup> célula a depender da capacidade sintética da célula é possível que este lise e recrie o novo.

Em outros, a replicação dos vírus de genoma DNA resultam diretamente sua estrutura dsDNA ou ssDNA, morfologia viral e as proteínas que este apresenta. Tanto o mecanismo de infecção e replicação são específicos para cada família viral e contém particularidades diretas e indiretas do maquinário celular.



## 8) Estratégias de prevenção e controle das zoonoses no contexto da saúde única

O termo saúde única (One health) é relativamente recente, uma vez que a conscientização e o entendimento sobre os aspectos mais holísticos da saúde são compreendidos.

A saúde única engloba em seu conceito princípios de integração, prevenção e ações amplas de intervenção já que o entendimento, segundo a OMS diz respeito não somente ao status fisiológico de pessoas, mas também o ambiente em que este sujeito está inserido.

Então o que antes chamávamos de saúde total ampliamos a forma de ver para saúde global, não apenas regional ou individual, mas global sim. Todas as ações e atividades antropogênicas e naturais.

Desde a revolução industrial, a nós recentemente no país segue-se uma mudança rápida e consumo de recursos naturais de forma acelerada, mudanças climáticas mais extremas, a extinção em massa de animais, exploração de zonas fronteiras agrícolas e pesquisas são fatores principais quando analisamos o papel das zoonoses e a saúde única.

A estratégia primeira na prevenção e controle das zoonoses está na vigilância, sem dúvida a vigilância em todas as suas formas é a estratégia mais eficaz na prevenção das zoonoses.

A vigilância de animais domésticos, selvagens e de criação é primordial. Os animais selvagens são os reservatórios naturais de diversas ~~zoonoses~~ zoonoses conhecidas, unknowns, raiva, influenza, etc. Todos os exemplos tiveram sua origem em animais silvestres e depois acometeram o ser humano. As técnicas de diagnóstico de alta complexidade como o PCR multiplex para monitoramento de animais é uma forma de vigilância de animais silvestres. Uma outra forma é o uso de ~~de~~ espécies sentinelas, animais deixados por períodos de tempo em áreas endêmicas ou suspeitas, susceptíveis a vírus e outros e as ~~fun~~ ~~ções~~ ~~de~~ as formas virais contidas no animal sentinela e então o ~~seu~~ ~~contato~~ ~~com~~ ~~o~~ ~~humano~~, com antecedência a circulação de uma zoonose viral.

1



potencialmente devota. Algumas famílias vivem, naturalmente  
são mais propensas a fazerem mutações e gerar variantes mais  
virulentas, porém não só a vigilância e a pesquisa. O estudo  
acadêmico (por pesquisadores em universidades) é de extrema  
importância sendo que esta comunidade científica pode avaliar  
de forma assertiva e precisa a relevância e o grau de preocupação  
quanto aos aspectos da vigilância.

O contato das populações indígenas e ribeirinhas faz parte  
deste trabalho já que estas pessoas estão em contato direto com os  
animais domésticos, entendendo que a chave da saúde única  
é integrar ações entre também devem ser assistidas.

Ainda neste tema o monitoramento e vigilância dos animais  
de criação sob uma grande parte da população de países mundiais  
tendem como exemplo o H5N1 (Influenza aviária), pelo que foi o primeiro  
início de um ciclo doméstico de frangos e aves migratórias contra  
iniciaram-se e espalharam o vírus para todo o mundo. A domesticação  
e os animais domésticos suínos e bovinos, são também substratos  
para vigilância. Isto impulsionou os estudos em aves migratórias,  
morcegos, porcos alvos de vigilância global.

Talvez a mais eficaz entre as estratégias de prevenção seja a vacinação  
em massa das populações. O advento da vacina he não de um século  
se nações a estratégia mais eficaz em prevenir vírus e controlar suas  
consequências. A vacinação praticamente eliminou ou quase eliminou duas  
das doenças desde início do século passado, sendo a principal causa de  
morte entre humanos era resultado infeccioso e hoje não está entre as  
principais segundo a OMS.

As campanhas de vacinação não devem se restringir aos seres hu-  
manos, mas também aos "pets", animais de companhia, animais de  
criação a saber que a saúde única deve incluir o ser humano e  
suas relações ambientais.

Acredito ainda os antivirais como estratégia de saúde única,  
uma vez que os tratamentos envolvendo farmácias de mostram atri-  
normalmente eficazes na prevenção e controle de vírus.

(2)



O sucesso do controle do HIV desde a década de 80 com o advento do ART vem melhorando a qualidade de vida dos pacientes e os ganhos para o tratamento do "espectro" anti-HIV que inclui moléculas inibidoras de transcriptase reversa (NRTI e NNRTI), inibidoras de protease, lopinavir e este terapia tem o intuito de evitar de mesmo diminuir a carga do HIV por meio de substância, é chamada de terapia combinada.

A HEPES é outro exemplo de droga no uso de antivirais, o aciclovir, medicamento classificado como terminador de cadeia, ~~é~~ análogo de ~~thymine~~ timina se mostra eficaz controlando a manifestação do vírus.

Vale ainda citar o Sofosbuvir nos tratamentos das hepatites virais ainda é um caso de sucesso.

Todas as estratégias são indispensáveis na prevenção, porém merecem muita a pesquisa constante o intuito de se ser a ação mais sólida da intervenção. A preservação dos ambientes que desequilibram ecossistemas em áreas de relação bem estruturadas que podem gerar modificações nos níveis de armazéns portadores de vírus, migração ou isolamento de espécies, modificação hídrica e regime de chuvas nas cidades são fatores de agravos na saúde única.

Por fim, a saúde única englobando todos os aspectos da interação a atividade humanas é imprescindível atuando na promoção da vigilância epidemiológica, das metodologias de monitoramento, da pesquisa e no desenvolvimento de ferramentas e respostas a forma como usamos a gestão de áreas naturais áreas e minerais.



☆