



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: 242428

④ Replicação de vírus com Genoma de DNA

Os vírus são microrganismos acelulares, portadores de material genético e que necessitam de estar inseridos em uma célula hospedeira para realizarem seu processo de replicação e assim manterem sua proeminência.

Segundo a classificação de Baltimore, os vírus são divididos em 7 diferentes grupos, levando em conta o seu material genético. Os vírus que possuem como material genético DNA, são classificados em 3 grupos, a saber:

- DNA fito simples (ssDNA)
- DNA fito dupla (dsDNA)
- DNA fito parcialmente dupla (pdDNA)

O tipo de material genético influencia diretamente na fase do ciclo de multiplicação denominada replicação, onde o material genético gera novas cópias do material genético.

Entretanto, as outras fases do ciclo de multiplicação são comuns a todos os vírus, independente do seu material genético.

2

As fases do ciclo de multiplicação viral compreende os seguintes pontos →

- 1 Adsorção do vírus na célula hospedeira
- 2 Penetração do vírus na célula hospedeira
- 3 Desnudamento do material genético no interior da cél. hospedeira
- 4 Replicação do material genético
- 5 Morfogênese
- 6 Liberação do Particulado viral

1. O primeiro passo portanto é a ligação/adsorção do vírus aos receptores celulares. Esse passo explica porque nem todos os vírus são capazes de infectar todos os tipos celulares. Pois para a adsorção viral acontecer é necessário que a célula tenha receptores específicos, que são determinantes do tropismo celular.

2. Na sequência ocorre a penetração do vírus na célula hospedeira, esse processo ocorre de diferentes maneiras, dependendo da morfologia da partícula viral, aqui ocorre a entrada do vírus/ou do material genético na célula hospedeira, e as principais formas de penetração são:

- 1 Fusão do envelope viral com a membrana celular (Para vírus envelopados)
- 2 Endocitose mediada por clatrina
- 3 Endocitose mediada por caveolina
- 4 Entrada direto viral através de poro na membrana do célula hospedeira
- 5 Entra Entrada apenas do material genético do vírus no citoplasma da

célula hospedeira, esse último ocorre quando após adsorção o vírus libera diretamente o material genético no citoplasma da célula.

3. Desnudamento ocorre quando o material genético viral é liberado no interior da célula hospedeira, e assim migra para o local de replicação.

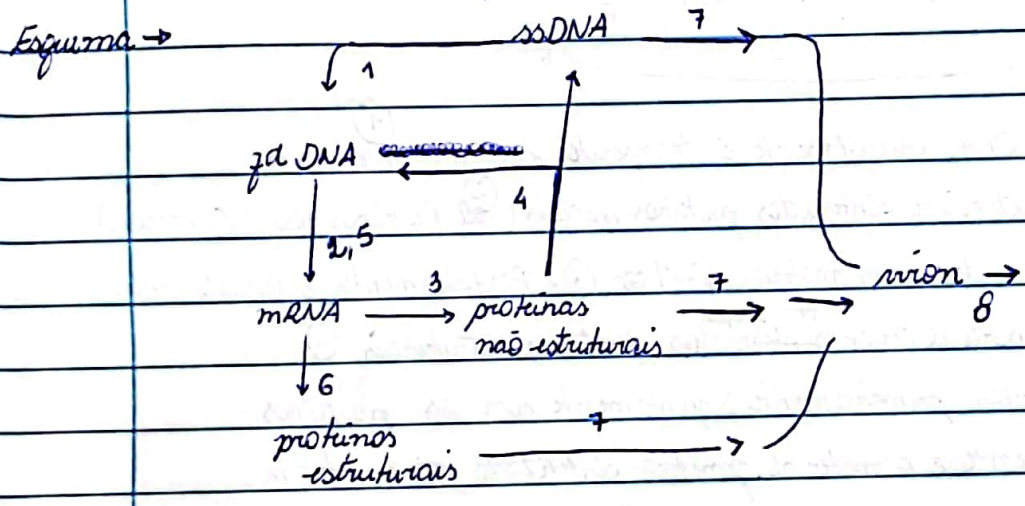
Essa etapa ocorre principalmente por alterações conformacionais devido à alteração de pH que ocorre no interior da célula, e a maneira específica

depende da morfologia da partícula viral.

4. Replicação do material genético.

Após chegar ao local correto da replicação são produzidas novas cópias do material genético do vírus, para os vírus com genoma de DNA, a replicação acontece no núcleo e é diferente para cada grupo anteriormente citado →

- ssDNA, como famílias virais representantes temos os circovírus (genoma DNA circular) e parvovírus (genoma DNA linear), ambos são de fita simples).



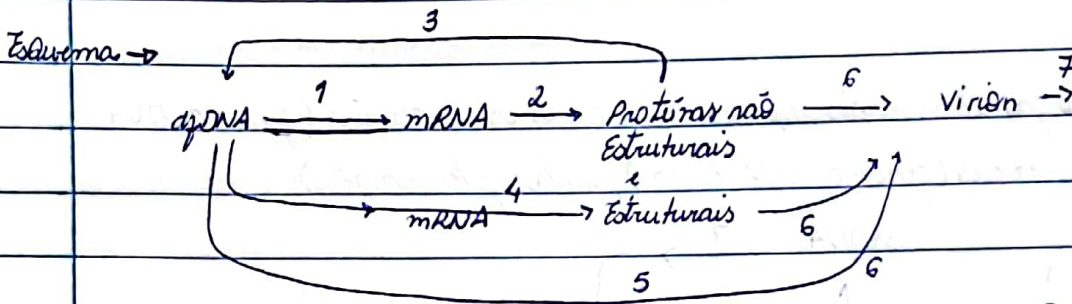
nos vírus de DNA de fita simples primeiramente a fita simples de DNA geralmente serve como molde para uma fita dupla de DNA (1). (chamada no esquema fd DNA). Na sequência essa fita dupla de DNA é transcrita pela RNA polimerase viral (2), e na sequência acontece a síntese precoce dos primeiros proteínas virais, que são as proteínas não estruturais (3). As proteínas não estruturais sintetizadas podem auxiliar na síntese de mais material genético celular (4) com mais material genético sintetizado, ocorre novo transcrição (5), seguida da tradução de proteínas estruturais (6). Por fim, as proteínas estruturais, as proteínas não estruturais e o material genético atuam na morfogênese (7) dos novos núcleos; que serão liberados da célula (8)

DN

A

- ddDNA

como representantes dos vírus de dupla fita de DNA temos os vírus que possuem DNA polimerox, que são os herpesvírus, poxvírus e adenovírus. e os vírus que não possuem a DNA polimerox no seu genoma, representados pelos poliomavírus e poliomovírus.



Aqui, a dupla fita de DNA inicialmente é transcrita em mRNA, e mais uma vez ocorre a produção e síntese dos proteínas iniciais (1) (2) (proteínas não estruturais), que auxiliam na síntese de mais moléculas genéticas (3). Posteriormente, e finalmente ocorre a transcrição para posterior ^{tradução} síntese das proteínas estruturais, (4). As proteínas sintetizadas primeiramente, juntamente com as proteínas sintetizadas tardiamente e o material genético sintetizado, ~~de~~ ^o atuam juntamente na montagem dos novos vírus (6) que posteriormente serão liberados do célula hospedeira.

• pdDNA

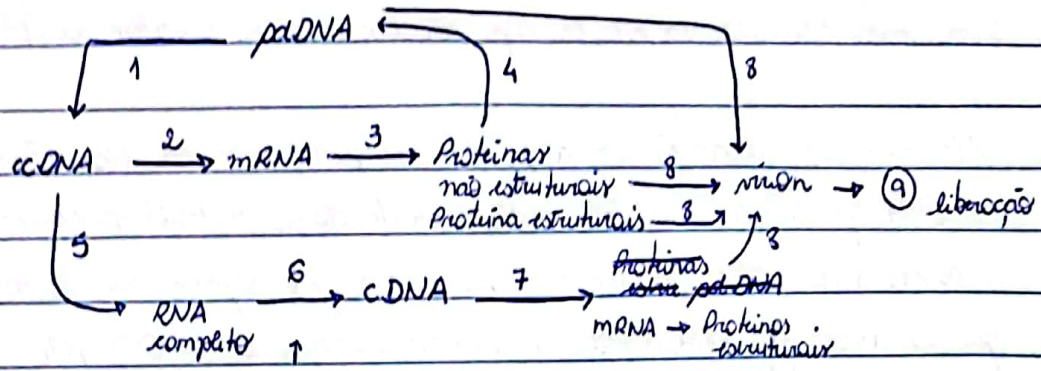
como representantes dos vírus com genoma de DNA e fita parcialmente dupla podemos citar os vírus causados das hepatite virais, esses vírus possuem uma fita dupla de DNA associada a uma sequência proteica.

Neste caso, o processo de replicação ocorre no núcleo e no citoplasma do célula.

Como representado no esquema a seguir no caso de ciclo desses vírus, ocorre a quebra do dogma central da biologia molecular, onde a partir de uma molécula de RNA, temos a síntese de uma molécula de DNA, através da transcriptase reversa viral.

Além disso há também o uso da DNA polimerox celular.

Esquema →



quebra do dogma da Biologia molecular

Em um primeiro momento a fita dupla de DNA gera uma fita dupla de DNA completa, esse genoma por sua vez é circular. (Representado no esquema por ccDNA ①). Em DNA é transcrito em mRNA ② e posteriormente traduzido em proteínas não estruturais ③ (produção de cores iniciais) e também o mRNA é traduzido nos proteínas estruturais. As proteínas não estruturais auxiliam no síntese de novos fitos de DNA, novo material genético. ④

Esse material genético é transcrito em RNA ⑤ e aqui acontece a quebra do dogma central da Biologia molecular, onde a partir desse RNA, é gerado uma fita de DNA complementar. Em DNA complementar atua quando novas partículas de mRNA (transcrição) que são traduzidos em proteínas estruturais. ⑦

As proteínas não estruturais, estruturais e o material genético sintetizados atuam no morfogênese e posterior liberação das novas partículas virais. ⑧ ⑨

5. Morfogênese

A morfogênese ou seja, a montagem das novas partículas virais acontece logo após a tradução dos proteínas virais e envolve todos os processos pós-traducionais, mudanças conformacionais e rearranjos estruturais que ocorrem, assim da nova progenie viral ter a morfologia esperada.

6. Liberação

Por fim, ocorre a liberação da progenie viral da célula hospedeira. Esse processo se dá de diferentes maneiras, aqui vírus envelopados podem adquirir o envelope

6

virais, sendo liberados da célula seja por lise celular, exocitose ou brotamento.

Algumas considerações ainda podem ser feitas a cerca dos vírus de DNA, que são característicos justamente devido ao material genético →

• Os vírus de DNA geralmente são vírus que sofrem menos mutações que os vírus de RNA, devido à atividade revisional do DNA polimerase,

• Os vírus de ^{de} DNA geralmente são vírus estovos e com material genético maior.

2) Patogenicidade dos Vírus

Os vírus são capazes de causar doenças, infecções no hospedeiro infectado.

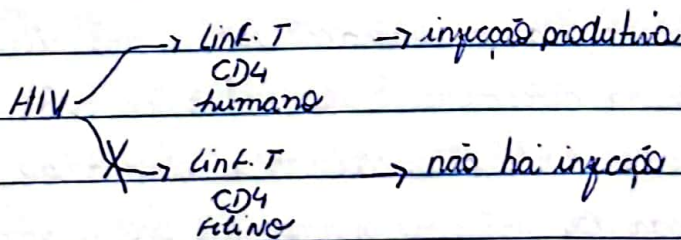
A patogenicidade do vírus leva portanto em consideração fatores virais e do hospedeiro. Assim levando em conta o hospedeiro, há diferentes fatores que devem ser levados em conta como o sexo, a idade, se o hospedeiro faz parte de grupo de risco (ex: portador de HIV, HTLV), se o hospedeiro é gestante, se é imunodeficiente, se o hospedeiro é vacinado contra o agente, entre outros.

Já em relação ao vírus, há vírus que são mais patogênicos que outros, devido a inúmeros fatores e mutações genéticas que afetam a sua virulência.

Assim, ao entrar em contato com o hospedeiro, o vírus desafia o sistema imunológico do hospedeiro, e a resposta do sistema imune ditará o desenrolar da infecção observada.

Uma das considerações importantes diz respeito ao tropismo celular, ou seja, é necessário observar se ao entrar em determinado organismo, o vírus encontrará as células com receptores adequados para sua entrada e prosseguimento da infecção. Assim, é necessário verificar que os receptores celulares são altamente específicos, e que esses receptores são diferentes em diferentes hospedeiros.

É o que explica por exemplo, o vírus da imunodeficiência humana ser capaz de infectar linfócitos T CD4 humanos, mas não infectar linfócitos T CD4 felinos.



Assim, a infecção viral depende diretamente do hospedeiro e tipo celular, o que determina se o vírus será capaz de se multiplicar, gerando uma infecção produtiva, ou se o vírus não será capaz de se multiplicar,

DN

onde é observada ausência de infecção, assim não haverá doença, o que é resultante de uma infecção abortiva.

Uma das principais formas de se analisar a patogenicidade de infecção viral, ou seja, se esse vírus foi capaz de infectar uma célula é a observação do epitélio citopático viral (ECP). Ao encontrar uma célula permissiva, ou seja, uma célula com os receptores ideais e que permite a infecção, um vírus muitas vezes causa danos celulares que são microscopicamente observados em culturas de células, muitos tipos de culturas celulares imortalizadas são permissivas a muitos espécies virais, entretanto há vírus que não causam epitélio citopático, dentre eles o HTLV.

abaixo algumas células e os vírus aos quais é possível observar ECP, sendo importantes para o estudo de patogenicidade viral, tropismo, antivirais, estudos de epidemiologia como soroneutralização, etc...

Célula	Vírus ao qual apresenta ECP
BHK-21 rim hamster bebê	Dengue
C636 célula de mosquito	Dengue / Zika
MDCK cão	Vírus respiratórios
MDBK boi	herpesvírus bovino
BSC-40 epitélio rim macaco	porvírus
Vero rim macaco	chikungunya vírus, Zika, maysara, oropouche

Além da observação microscópica, a observação dos sinais clínicos é de suma importância na determinação da patogenicidade viral.

É uma das formas importantes de se observar e observar quais são as rotas de entrada dos vírus no organismo e qual a forma que o sistema imune atua nessas rotas de entrada, com objetivo de barrar, impedir que a infecção prossiga adiante.

5

As principais formas de Transmissão dos vírus, seguidos
Assim ~~sendo~~, das principais rotas de entrada dos vírus são ^{e onde estes causam infecção} →

- vírus respiratórios: trato respiratório,
- vírus intestinais: trato gastro intestinal,
- arbovírus: picada inseto onde os vírus atingem a corrente sanguínea,
- vírus de transmissão sexual: órgãos genitais,
- vírus de transmissão por contato: vírus vários transmitidos por contato,
- zoonoses: afetam a epitelio, atingindo a corrente sanguínea,

Assim, dependendo da via transmissível, o organismo atua com barreiras de defesa, a fim de bloquear a infecção, ou ao menos diminuir a infecção. →

No trato respiratório, onde é porta de entrada de vírus respiratórios, como coronavírus, influenza, caxumba, etc... esses vírus podem causar infecções localizadas (entrada nos órgãos respiratórios como pulmão), ou sistêmica, se disseminando para o organismo. As principais barreiras são produção de muco pelo organismo, presença de células ciliadas, produção de imunoglobulinas locais

No trato gastro intestinal, porta de entrada de vírus gastro-intestinais como por exemplo os rotovírus, as principais barreiras do organismo são o pH ácido, a produção de imunoglobulinas,

Os órgãos genitais também são rote de entrada dos vírus como os vírus transmitidos via sexual, como o HIV, HTLV, as hepatites B e C, e aqui mais uma vez ~~o~~ organismo atua com a ^{produção muco e} alteração do pH, a fim de limitar as infecções, além disso há a barreira da pele, mucosa que muitas vezes durante as relações e ao serem picados nos vem de porta de entrada para esses vírus.

A composição da nossa pele, também atua como barreira física para entrada

dos vírus transmitidos por artrópodos e dos vírus transmitidos por outros animais, além daqueles transmitidos por contato.

Entretanto, embora os organismos atue contra esses patógenos, muitos vírus nesse não é limitante, sendo o vírus capaz de se multiplicar e gerar extensa prole. A prole viral resultante é liberada a partir de diferentes locais, e principalmente sendo liberada em locais onde é possível a maior carga viral presente do que vírus, além de que esse encontra formas de chegar a novos hospedeiros.

Assim, as principais vias de eliminação para transmissão dos vírus são →

- Fezes: para os vírus gastrointestinais como rotovírus,
- Sangue: para os arbovírus que se multiplicam no sangue e assim podem passar a nova prole viral para novos mosquitos não infectados, além disso outros vírus que podem ser transmitidos via sanguínea são hepatite B e C, HIV, HTLV.
- ^{Saliva} Gotículas de ar: vírus respiratórios que são transmitidos pelo ar como coronavírus.
- Contato: há ainda os vírus que causam lesões, e nesse caso os vírus estão vivos nas lesões, podendo ser transmitido por contato, como monkeypox, herpesvírus.

Por fim, as diferentes formas de duração da infecção também é objeto de estudo inerente da epidemiologia das infecções virais, existindo diversos formas de infecções, onde a diferença entre elas se baseia no tempo de detecção do agente viral no hospedeiro, duração dos sintomas e produção de anticorpos.

Entre Elas →

- infecção aguda Dengue, infecção rápida, resolução rápida
- infecção latente Herpes, material genético latente no organismo recidiva imunidade baixa
- infecção crônica HIV, material genético presente no hospedeiro, infecção duradoura

8) Estratégias de prevenção e controle no contexto da saúde pública

As Estratégias de controle e prevenção dos vírus são de suma importância na saúde pública, além de auxiliar no manejo e controle dos possíveis infecções emergentes e re-emergentes, que podem vir a gerar eventos epidêmicos e pandêmicos.

Uma das principais ações a ser levado em consideração no manejo e controle dos vírus é observar qual a principal forma de transmissão do agente viral em questão, além de bloquear novas infecções. Sendo assim, segue alguns exemplos e as principais medidas profiláticas que visam barrar o avanço do agente em questão:

• Vírus respiratórios: são transmitidos por gotículas de ar → respiração

as medidas que podem ser implementadas incluem:

- Quarentena e isolamento social no caso de pessoas infectadas
- Etiqueta social (cobrir a boca ao espirar)
- higienização das mãos
- uso de máscara descartável

• principal medida profilática → vacinação quando disponível

• Vírus transmitidos por contato sexual:

a principal medida profilática para transmissão de vírus de transmissão sexual é o uso de preservativos, além de impedir o contato com o vírus. caso a pessoa tenha feito sexo desprotegido, é possível e há risco

de injeção por HIV, é possível a administração de antiretrovirais, além de impedir a ~~entrada~~ entrada do vírus na célula, ex: antiretroviral fusion, que impede a fusão (a penetração) do HIV no interior da célula hospedeira;

• Vírus de transmissão hídrica:

muitos vírus podem ser transmitidos pelas águas, são exemplos as rotavírus, hepatites A e E. Assim, nesses casos é importante a conscientização da população e dos órgãos governamentais a respeito das condições de higiene sanitárias locais, através do acesso e uso de água tratada;

• Arbovírus:

Em relação aos arbovírus (vírus transmitidos por vetores artrópodes hematofagos) a principal medida profilática diz respeito ao controle do vetor, sendo assim recomenda-se eliminação e observação contínua de possíveis criadouros, uso de repelentes, uso de telas nas janelas, entre outros, que visem impedir a proliferação dos vetores;

• Zoonoses

Em relação às zoonoses como a raiva, a principal medida profilática diz respeito à vacinação, tanto dos animais quanto humana. É também de suma importância a conscientização da população em caso de mordidas de animais possivelmente contaminados.

Embora existam ~~diversos~~ diferentes medidas profiláticas, a principal medida de prevenção dos vírus no contexto da saúde única é a vacinação.

Mesmo com o avanço dos movimentos anti-vacina, é importante o apoio e a implementação de medidas de saúde pública que apoiem o desenvolvimento e avanço das campanhas de vacinação.

É desejável que uma vacina seja segura, eficaz e que ofereça imunidade celular e humoral por um longo período de tempo.

Atualmente, há diversas estratégias vacinais, cada uma com seus pros e contras, que devem ser levados em conta no desenvolvimento, vírus de interesse, e implementação de campanhas de vacinação.

As vacinas atenuadas são vacinas que oferecem robusta imunidade, não necessitam de adjuvantes e são muito usadas. Não há a presença de vírus vivo atenuado, que oferece alta proteção, entretanto sua segurança é questionada ao ser utilizada em grupos de risco, além de necessitarem de baixas temperaturas de armazenamento.

As vacinas de vírus inativados são compostas pelos vírus inativados, onde essa inativação acontece de diferentes formas, seja pelo calor, alteração de pH, agentes físicos e químicos. Embora sejam mais seguras do que as vacinas de vírus atenuados, elas são menos imunogênicas, necessitando de mais doses e sendo necessário o uso de adjuvantes vacinais.

As vacinas de subunidades contêm proteínas ou peptídeos altamente purificados e seu uso vem sendo crescente. Embora seja uma alternativa escalonável, de rápida produção e muitas vezes com custo baixo, essa tecnologia depende do antígeno em questão, uma vez que alguns antígenos (proteínas) são mais fáceis de serem produzidos que outros. Entretanto, as vacinas de subunidades são seguras, e como pontos negativos está a necessidade do uso de adjuvantes e múltiplas doses; além do possível uso de carreadores vacinais.

Vacinas de vírus quimeras, as vacinas de vírus quimeras ou recombinantes possuem vírus alterados geneticamente, possuindo por exemplo o "esqueleto" de um vírus (Febre amarela) com os genes responsáveis por sintetizar proteínas imunogênicas de outro vírus (exemplo dengue), vem sendo alternativas usadas e com grande potencial de aplicação, devido à facilidade de produção em culturas de células e possível escalonamento.

Vacinas de material genético DNA e RNA → as vacinas de material

14.

genéticos são conhecidas como vacinas seguras e de nova geração. Nela uma sequência do material genético viral é entregue à célula hospedeira a fim de gerar cópias e sintetizar proteínas virais que sejam reconhecidas por "ativar" o sistema imune.

As vacinas são seguras, principalmente pNA por ser um material genético mínimo viral que posteriormente é eliminado da célula.

Além das vacinas, o desenvolvimento e pesquisa de antivirais é de uma importância no contexto do controle dos vírus e de sua patogênese e avanço da infecção, haja visto que os antivirais existentes e licenciados atualmente são restritos a um pequeno número de vírus, como HIV, Herpes, influenza e hepatites B e C e um menor número de parasitoses.

Por isso é importante o avanço das pesquisas nessas áreas.