



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
MC-056 – Setor: Virologia/Desenvolvimento de estratégias para
prevenção e controle de viroses emergentes e reemergentes de
importância em saúde humana – Departamento de Virologia –
Instituto de Microbiologia Paulo de Góes – CCS – UFRJ.

PROVA ESCRITA

CANDIDATO: 235275

4. Replicação dos vírus com genoma de DNA.

Os vírus são organismos simples, que apesar de possuírem genoma que codifique ~~parte~~ proteínas próprias ainda assim não dispõe de todo o aparato necessário para sua replicação. Por isso, fazem uso da maquinaria celular dos hospedeiros que infectam, sendo então considerados parasitas intracelulares obrigatórios. O repertório genético carregados por vírus em suas partículas variam de acordo com os tipos virais e estratégias de replicação por eles utilizadas.

Em relação à composição de seu material genético, diferente dos eucariotos, ^{bacteriais} os vírus podem apresentar genoma de RNA ou DNA. Os vírus de DNA como papillomavírus, herpesvírus e parvovírus, em geral ~~mas~~ replicam seu material genético no núcleo da célula hospedeira, com exceção dos poxvírus, que o fazem no citoplasma.

O ciclo replicativo dos vírus de DNA possuem algumas etapas que em geral são comuns, mas que podem apresentar algumas particularidades de acordo com o tipo viral. A primeira etapa do ciclo replicativo é a adsorção

do vírus na célula hospedeira. Este evento ocorre através do reconhecimento de receptores celulares ~~para proteínas virais~~ por proteínas presentes na superfície dos vírus. No caso dos vírus envelopados essas proteínas estarão inseridas no envelope viral e nos não envelopados, farão parte do capsídeo viral. Cabe ressaltar que este processo é específico, ~~de forma que~~ e define o tipo celular suscetível àquele vírus, conhecido como tropismo.

Após a adsorção ~~de partículas~~ o vírus deve ser capaz de entrar na célula. Este processo pode ocorrer de diferentes formas, mas em geral, vírus não envelopados passam por processo de endocitose mediado por clatrina ou calveolinas ou ainda por ~~injeção~~ ^{injeção} direta, como é o caso dos bacteriófagos. Já os vírus envelopados, como possuem envelopes ~~compostos de~~ ^{composto de} lipídios derivados de membranas celulares, costumam entrar na célula por fusão (entre o envelope e a membrana plasmática) ou ainda por endocitose.

Uma vez dentro da célula o capsídeo viral (estrutura proteica que ~~protege~~ ^{protege} o material) deve ser desnudado, e assim o material genético, agora exposto está acessível para a maquinaria ^{celular} de síntese.

O processo de síntese envolve síntese de proteínas virais e de genoma viral e apresenta particularidades em relação ao tipo de material genético de cada família viral. Existe um sistema de classificação viral baseado ~~na~~ na composição do ~~material~~

material genético viral, conhecido como classificação de Baltimore. Nele, os vírus de DNA podem ser divididos em três categorias ou grupos:

I - vírus DNA dupla fita (dsDNA)

II - vírus DNA fita simples (ssDNA)

VII - vírus DNA dupla fita parcial (pdsDNA)

O processo de síntese vai variar de acordo com esta classificação.

Os vírus do grupo I, como ^{por exemplo} papilomavírus, poliovírus, possuem genoma de DNA fita dupla, ~~possuindo~~ estrutura similar ao genoma celular.

Nesta forma, muitos vírus desta classe vão utilizar a maquinaria celular para síntese de seu material genético e proteínas. Nestes vírus em geral a transcrição e a replicação ocorrem no núcleo celular utilizando DNA e RNA polimerases celulares. Os RNA mensageiros apresentarão estruturas regulatórias de tradução (~~cap~~ 5'CAP e 3'poliA) assim como transcritos celulares e então serão traduzidos no citoplasma. Já a replicação do genoma viral também ocorre no núcleo e apresenta características similares aquelas observadas em eucariotos como replicação bidirecional e forquilha de replicação.

É importante ressaltar que em geral a expressão gênica dos vírus de DNA ocorre em duas fases. Na fase precoce serão transcritos genes não estruturais, em geral envolvidos em processos de regulação e alteração da estrutura celular ^{para} favorecer a repli-

cação viral e a tardia, onde serão produ-
zidas as proteínas estruturais, que vão fazer
parte da formação da partícula viral.

Os vírus do ~~grupo~~ grupo II, como ~~ex~~ os
da família parvoviridae apresentam geno-
ma de DNA fita simples, desta forma ~~o~~ não
podem ser usados diretamente para trans-
crição (pela RNA polimerase celular) e nem
para replicação (pela DNA pol celular).
Estes vírus então passam por uma síntese
de fita complementar, para formar um inter-
mediário dupla fita, que então será usado
como molde ~~para~~ para transcrição de RNA
com posterior tradução no citoplasma. ~~Este~~
Este intermediário de dupla fita também
será utilizado de molde para produção
de genomas ^{DNA} fita simples.

a família hepadnaviridae é a repre-
sentante do grupo VII e apresenta DNA de
fita dupla incompleto. No núcleo, a DNA
polimerase viral sintetiza a porção faltante
de DNA, produzindo um DNA circular covalen-
tamente ligado (cccDNA). Este cccDNA é
usado de molde pela DNA pol celular ^{pt}
produção de RNA. Estes RNAs serão trans-
portados para o citoplasma, onde parte
será traduzida para produção de proteínas
virais e parte será usada de molde para
produção de genoma (RNA pré-genômico). Este
RNA pré-genômico será encapsulado (junto
com proteínas virais) em estruturas conhe-
cidas como pré-capsídeo. Dentro do pré-
capsídeo, a transcriptase reversa



viral utilizará este RNA como molde para a produção do DNA genômico dupla fita parcial.

Após o processo de síntese, ocorrerá a montagem das partículas virais, contendo genoma e proteínas virais. ~~Essas~~ E estas partículas serão então liberadas por processos como lise celular (ex: herpesvírus), bolamento ou exocitose (ex: HPV). E assim estarão aptas a infectar novas células.

4. Antivirais e mecanismos de resistência

Os vírus são parasitas intracelulares obrigatórios de modo que, necessitam de célula hospedeira para se replicar. Além disso, estes organismos apresentam grande diversidade, entre alguns fatores podemos destacar a diversidade na composição de seus genomas (DNA/RNA; polaridade deste genoma, fita simples, fita dupla). Esta diversidade impacta a composição da partícula viral, onde são observados, por exemplo, diferentes receptores virais e diferentes estratégias de replicação. Esta diversidade dificulta o desenvolvimento de tratamentos antivirais de amplo espectro. De forma que a maioria dos antivirais desenvolvidos tem ação específica.

Outro ponto que dificulta ~~o~~ o desenvolvimento de antivirais é o fato de que os vírus precisam de uma célula para replicar, ~~de uma célula~~ e ainda, utilizam a maquinaria desta célula para isso, portanto ~~é~~ torna-se difícil o desenvolvimento de estratégias para combater o vírus sem afetar a célula hospedeira.

Ainda assim avanços na ciência permitiram o desenvolvimento de antivirais para alguns vírus como HIV, HBV, HCV, Influenza e herpesvírus.

Soma-se as dificuldades expostas acima a potencial ocorrência de resistência viral, em especial nos vírus com genoma de RNA.

~~Os vírus de RNA são~~ Em razão da natureza de seu processo replicativo, os ~~vírus~~ vírus de RNA são normalmente

replicados por polimerases virais, que apresentam baixa fidelidade e em muitas vezes não apresentam atividade corretora. Nesta forma quando alta taxa de erro durante o processo replicativo. Cabe ressaltar que estes erros também podem ser observados no vírus de DNA, porém com menor frequência.

Outra fonte de diversidade viral são eventos de recombinação (por exemplo como observado no HIV) e rearranjo gênico em genomas segmentados (ex: Influenza). Ainda em virtude de infecções por mais de um isolado viral, pode ocorrer mistura entre seus genomas, culminando com vírus diferentes dos parentais (infectants).

Os antivirais disponíveis ~~podem~~ ^{tem como alvo} ~~com~~ etapas do ciclo replicativo viral, como adsorção, entrada, desmudamento, síntese, montagem de partícula e liberação.

O HIV é um dos vírus mais bem estudados ~~em~~ em relação ao desenvolvimento de antivirais e ~~a~~ resistência a drogas. O HIV é um ~~caso de~~ retrovírus, seu genoma é composto de RNA⁺ mas para a síntese proteica e de genoma necessita ser retrotranscrito em ~~o~~ um DNA dupla fita que será integrado no genoma da célula hospedeira. Esta integração gera o que chamamos de reservatório viral, que são um obstáculo para a cura da infecção.

Por isso, a estratégia de terapia antiviral ~~para~~ para infecção por HIV é o controle da replicação viral através de bloqueio de etapas do ciclo viral. É assim preservado o sistema imune do indivíduo.

K

As drogas usadas para tratamento da infecção por HIV atuam em pontos como inibição de entrada, como os antagonistas de CCR5 que bloqueiam a interação do vírus com seu coreceptor. Inibidores da Transcriptase reversa viral, podendo ser inibidores nucleosídicos (nucleotídeos modificados que ~~inibem~~ param a síntese da cadeia nascente), não nucleosídicos ou inibidores de translocação que alteram a ~~processividade~~ ~~do~~ ~~enzima~~ processividade da enzima, inibidores de ~~pro~~ integrase, (impedindo integração no genoma hospedeiro) e inibidores de protease (inibem a maturação viral).

Inicialmente a Terapia antirretroviral (TAR) era feita com uso de apenas uma droga. Sua alta toxicidade dificultava a adesão ao tratamento, dificultando o controle da replicação, e gerando uma janela de oportunidade de replicação viral (surto de mutações) que em presença da droga, que conferia pressão seletiva ao sistema, culminou com a geração de vírus resistentes.

O conceito de barreira genética é fundamental quando falamos de resistência. Neste sentido, esta barreira representa o número de mutações necessárias para que um vírus desenvolva resistência sem comprometer ~~seu~~ sua capacidade replicativa, seu fitness. Assim quanto maior a barreira genética de um medicamento, menor a ~~chance~~ chance de resistência.



O estudo de HIV ao longo dos anos trouxe

importantes descobertas acerca da evolução viral e desenvolvimento de resistência. As mutações de resistência do HIV são muito bem caracterizadas. Podendo ser classificadas em majoritárias (quando a presença de uma mutação em específico já é suficiente para desenvolvimento de resistência - ou ~~essenciais~~ acessórias - quando conferem resistência se combinada a outra/outras mutações). Além disso estas mutações podem ainda ser transmitidas, isto é, quando um indivíduo ~~está~~ infectado, que nunca realizou tratamento, possui um vírus resistente, ou seja o indivíduo foi infectado por um vírus já resistente, diminuindo suas alternativas terapêuticas.

Em razão do exposto, a terapia antiretroviral passou a ser combinada (~~com~~) (cTARV). Desta forma faz uso de 2 drogas de ao menos duas classes diferentes, reduzindo ~~o risco de falha no tratamento~~ melhorando o controle da replicação viral, reduzindo a chance do surgimento de mutações de resistência e consequentemente reduzindo a chance de falha no tratamento.

A ~~terapia~~ cTARV tem sido muito eficiente no controle da replicação viral e aumentou consideravelmente a qualidade de vida de indivíduos vivendo com HIV.

De forma que, um ~~em~~ indivíduo em uso de cTARV com carga viral indetectável por mais de 6 meses, não transmite o ~~HIV~~ HIV por via sexual.

Os antirretrovirais também são utilizados na profilaxia da infecção por HIV como ~~Pep~~ Prep \Rightarrow profilaxia pré-exposição, onde indivíduos podem fazer uso contínuo ou sob demanda de antirretrovirais antes de ~~comportamentos~~ ^{Potencial exposição} sexual ao HIV ~~relacionado~~ (sem uso de preservativo), ou ~~Pep~~ = profilaxia pós-exposição onde a administração ocorre após (até 72h) o evento de potencial exposição ao vírus. a Pep é muito utilizada nos casos de acidentes com perfurocortantes contaminados. Apesar de oferecerem oportunidades de prevenção, a PrEP e Pep quando utilizadas de maneira errada contribuem para a seleção de vírus resistentes.

O HIV é um vírus de DNA dupla fita parcial (pds DNA) que também possui tratamento disponível, que são os inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa (enzima responsável por sintetizar o pds DNA durante sua replicação). ~~Porém~~ Devido à natureza de seu material genético (DNA) este vírus não apresenta altas taxas de ~~mutação~~ mutação de modo que a resistência ao antirretroviral não é comum.

O vírus da hepatite C (HCV) é um vírus de RNA, portanto com alta ocorrência de mutações. as drogas de ação antiviral direta disponíveis tem como alvo as enzimas polimerase e protease virais e devem ser utilizadas em combinação para reduzir a chance de resistência. É importante destacar que o desenvolvimento



para reduzir a chance ~~de~~ ~~resistência~~ ~~de~~ ~~estas~~ ~~drogas~~
~~resistência~~ ~~de~~ ~~estas~~ ~~drogas~~.
resistência à estas drogas.

Outro ponto a se considerar é que a dificuldade no desenvolvimento de antivirais advoga para medidas de prevenção, ~~como~~ ~~por~~ ~~exemplo~~, vacinação quando disponível, uso de preservativo, condições de higiene adequadas. Dentre ~~as~~ outras.

9. Genética e evolução de víruses emergentes e reemergentes.

Recentemente tem-se observado o crescente surgimento de víruses emergentes como por exemplo a pandemia de Influenza A H1N1 em 2009, a epidemia de Zika no Brasil 2015-2016 e a pandemia de COVID-19 (ocasionada pelo SARS-CoV-2) iniciada em 2019. A maioria destas víruses é causada por vírus de RNA.

~~A ocorrência de víruses emergentes e re-~~
~~emergentes~~ víruses ~~em~~ emergentes são aquelas que surgem (muitas ~~de~~ vezes de agentes ~~de~~ etiológicos ainda desconhecidos) ou que têm sua ocorrência aumentada, como COVID-19 (SARS-CoV-2), Aids (HIV) e MPOX. Já as reemergentes são aquelas que reaparecem após terem sido controladas, como Sarampo e febre ~~de~~ amarela.

A ocorrência destas víruses é complexa e multifatorial, onde características do vírus, hospedeiro e ambiente têm papel fundamental. Dentre os fatores virais destaca-se a plasticidade genética viral, em especial dos vírus de RNA.

~~Por~~ As células eucarióticas realizam síntese de RNA a partir de DNA, desta forma, os vírus com genoma de RNA precisam de polimerases próprias para sua replicação.

Estas enzimas virais possuem baixa fidelidade e na maioria das vezes não apresentam atividade repressora. Estas características permitem o surgimento de mutações ao longo do processo.

Outra fonte de alterações no genoma viral são a recombinação (muito comum em HIV) e o rearranjo gênico em vírus com genoma

K

segmentado (como Influenza). Nestes casos, infecções por mais de um isolado viral simultaneamente podem ~~gerar~~ gerar misturas destes genomas que irão conferir diversidade genética à estes vírus.

Essa diversidade genética viral é essencial e um importante componente do surgimento de viroses emergentes e reemergentes, pois conferem aos vírus um arsenal de possibilidades genéticas que podem culminar com a adaptação a um novo hospedeiro, escape imune, surgimento de novas variantes virais (como observado no SARS-CoV2).

Soma-se a isso características do hospedeiro como hábitos de vida, componentes genéticos, ~~da~~ imunidade. Já foi demonstrado por exemplo, ~~que indivíduos~~ que indivíduos imunossuprimidos podem apresentar infecções virais mais longas que o normal e ainda, no caso do SARS-CoV2, este vírus acumula mais ~~esse~~ mutações nestes indivíduos.

Outro componente essencial do surgimento de viroses emergentes e reemergentes é o ambiente. Mais especificamente a ação antrópica neste ambiente. A maioria destas viroses são ~~pro~~ zoonoses, ou seja movimentos de transmissões virais ~~entre~~ entre animais. Desta forma, muitos animais silvestres ou domésticos são considerados reservatório de determinados vírus. ~~Esses reservatórios como~~ ~~nestes reservatórios, o vírus influenza, por exemplo~~ ~~podem interferir no~~

A constante expansão demográfica e desenvolvimento e agricultura e pecuária

~~as alterações~~ foram essenciais para o desenvolvimento humano, porém feitas de forma ~~desordenada~~ desordenada têm apresentado papel crucial no surgimento destas viroses. ~~Este é o caso~~ O Brasil é considerado hot spot para o surgimento destas viroses devido ao seu clima e grande biodiversidade. e a ~~se~~ expansão da população tem ~~se~~ aumentado o contato do homem com animais, o que pode acelerar o processo do surgimento destas viroses.

A plasticidade viral somada ao constante contato do homem com animais e a destruição do ambiente apresentam um potencial alarmante para o surgimento de novas viroses. Os vírus influenza por exemplo, podem infectar animais como suínos, aves e humanos. O processo de rearranjo ~~genético~~ gênico entre vírus de ~~diversos~~ animais tem sido responsável por diversos surtos de influenza e ainda pela pandemia de ~~H1N1~~ H1N1 ocorrida em 2009.

Nas zoonoses, quando um vírus é transmitido de uma espécie para outra, a espécie receptora, em geral, ainda não foi exposta a aquele patógeno e portanto não possui defesas ~~na~~ contra ele. ~~Essa é uma~~ Quando uma transmissão zoonótica não é controlada ~~e ela~~ ~~abre~~ ~~oportu~~ abre-se uma oportunidade de replicação viral no novo hospedeiro, a plasticidade genética viral fornece diversidade, que pode culminar com a adaptação do patógeno à nova

espécie e transmissão entre seus indivíduos. Esta situação é uma oportunidade para o surgimento de víruses emergentes.

O exemplo de zoonose mais bem estudado é a pandemia de HIV. ~~Essa~~ Transmissões zoonóticas distintas de vírus da imunodeficiência simia (SIV) ~~para e de primatas~~ de primatas não humanos ~~para~~ para o homem ^{através de eventos de caça, por exemplo,} culminaram na adaptação destes ~~para~~ vírus ao organismo humano, originando o HIV. Nestas transmissões originaram-se o HIV-1, HIV-2. ~~Essas~~ ^{dois} diferentes grupos e subtipos do HIV-1. Demonstrando o potencial de diversidade genética presente nestes eventos e oportunidade, pois neste caso tivemos o surgimento de uma infecção que não tem cura.

Em ~~este~~ eventos de surgimento destas víruses o controle da replicação viral é fundamental, pois ele reduz a chance do surgimento de mutações/rearranjos que vão conferir potencial de escape imune e adaptação a novas espécies e ainda reduz a transmissão entre indivíduos.

Outro ponto importante na evolução viral é que nem sempre estas mutações são benéficas. ~~Os~~ vírus que alternam seus hospedeiro, por exemplo os arbovírus, devem ser capazes de replicar no homem e no mosquito, desta forma mutações ~~deletérias~~ que impedem ~~para~~ sua ~~replicação~~ replicação em um dos hospedeiros se ~~torcem~~ tornam deletérias. Além disso, do ponto de vista evolutivo, não é interessante que um vírus seja muito patogênico e mate seu hospedeiro, interrompendo assim seu ciclo de transmissão. Por isso à medida que replicam e se espalham em uma população,

Aqueles com maior capacidade de Transmissão e ~~menor~~ sem alta virulência acabam sendo selecionados. Somado ~~se~~ à isso a imunidade de rebanho, seja por infecção natural ou vacinação, tem um papel fundamental no controle e adaptação do vírus ao seu novo hospedeiro. Um exemplo disto foi observado durante a pandemia de SARS-CoV2, ~~onde~~ onde Variantes surgidas no início da pandemia eram mais patogênicas ^{por serem} ~~e~~, somado à imunidade da população, não ~~desenvolvi~~ desenvolviam quadros tão graves.

~~As doenças virais emergentes são grandes representantes de um grande desafio para a saúde pública~~

A globalização torna as viroses emergentes e reemergentes um problema para a saúde pública mundial, ~~mas~~ surtos de infecções virais, como o que tem sido observado com a gripe aviária nos EUA, ^{se não} ~~controlados~~, possuem enorme potencial de transmissão para humanos e de espalhar-se ~~rapidamente~~ em proporções catastróficas. Por isso, ^{Tornam-se fundamentais} ações que monitorem o vírus (ex: vigilância genômica ^{e notificação de casos}) e combatam o mesmo (ex: imunidade de rebanho através de vacinação) devem ser associadas à ações ambientais e de controle da produção agrícola e pecuária; além de ~~as~~ ações educativas para a população.