



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: 269276

Uma infecção viral pode surgir por diversos fatores, como por exemplo, fatores ambientais, culturais (alimentares), por exposição aumentada ao patógeno e pela urbanização, a qual é responsável por aproximar ratos e humanos.

Recentemente, uma pandemia viral se instalou ao redor do mundo, causada pelo SARS-COV-2, sendo responsável por infecções muitos vezes graves e letais. Além disso, outros vírus, como a aquela causada pelo vírus chikungunya ganha destaque, uma vez que casos da doença são vistos em países tropicais e subtropicais, mas também na Europa. Esses exemplos são um exemplo de como as infecções virais impactam na qualidade de vida da população, sendo considerada uma questão de saúde pública mundial. Portanto, entender como ocorre a evolução e variação genética dessas infecções é de suma importância para o desenvolvimento de novos antivirais.

É importante levar em consideração que a proteína viral que está presente na superfície do vírus, no capsídeo ou envelope viral, pode ser útil não somente para a adsorção viral e invasão celular, como também para reconhecimento pelo sistema imune. Ao ser reconhecida, ocorre a ativação

de uma resposta imune inata, mediada por células NK, células $TC8^+$ (citotóxicas); células $TC4^+$ (auxiliares), posteriormente, ocorre a ativação da resposta imune humoral com recrutamento de linfócitos B e secreção de anticorpos. Somado a isso, pode também ocorrer a formação de inflamações com secreção de $IL1\beta$ e ativação do sistema complemento para opsonizar as partículas virais livres e conter a infecção.

Em infecções causadas por vírus altamente virulentos essa resposta imune é exacerbada, os danos teciduais são graves e muitos casos o paciente acaba tendo um desfecho grave da doença, podendo evoluir à óbito. Entretanto, com o tempo, a exposição da população ao vírus, pode causar uma evolução e alterações genéticas para contribuir na adaptação viral ao hospedeiro, tendo em vista, que a infecção viral, de melhor, é o vírus que perpetuar e garantir sua sobrevivência.

Entretanto, em alguns casos essa exposição é inicial, como no caso da infecção pelo vírus Ebola, uma vez que essa infecção apresenta alta taxa de mortalidade.

Já na atual pandemia causada pelo SARS-CoV-2 foi possível ver a adaptação do vírus a seu hospedeiro, ainda mais com o uso de estratégias vacinais e antivirais que permitiram aos países controlar essa infecção melhor controlada.

Alterações genéticas na proteína viral de reconhecimento pelo sistema imune, propiciou o surgimento de novas variantes do SARS-CoV-2, de fato, mutações na proteína Spike do vírus permitem sua fuga da resposta imune, principalmente daquela mediada por anticorpos, sem que alterasse sua capacidade de infectar células suscetíveis à infecção, de fato, aqueles que expressam receptores ACE2 e $TLR4$.

Além disso, casos de coinfeção por diferentes vírus pode ocasionar no surgimento de novas variantes, uma vez que pode ocorrer troca do material

genético entre os vírus. Isso é comumente visto em vírus com RNA genômico fragmentado e em vírus que necessitam do uso de transcriptase reversa. Essa mutação genética pode mudar até mesmo a doença causada pelo vírus. Por exemplo, vírus que antes apresentavam acometimento entérico, podem passar a gerar comprometimento de vias aéreas superiores e inferiores.

As mutações genéticas também podem ocorrer quando se tem vírus de origem diferentes, como no caso da influenza, a qual pode causar a gripe aviária, suína, entre outras. Esses vírus de diferentes origens podem compartilhar variantes genéticas por meio de influenza reassortimento, necessitando de um esquema vacinal periódico para garantir a proteção da população.

É válido reforçar que vírus de material genômico de RNA comumente apresenta maior número de mutação, tendo em vista que sua RNA polimerase não é eficaz para corrigir os erros durante o processo de transcrição, assim sendo diferente da DNA polimerase celular.

É importante considerar que a evolução de vírus pode se dar por uma seleção natural daquelas espécies que conseguem superar a evadir-se da resposta imune do hospedeiro; ou até mesmo uma seleção em decorrência do uso de anti-virais, perpetuando os vírus que desenvolveram mecanismos de resistência ao tratamento.

Essa alta mutação genética pode ser observada no vírus da dengue, existindo 4 diferentes sorotipos, capazes de infectar o paciente, mesmo que ele já tenha se exposto anteriormente por um dos sorotipos. (3)

Portanto, a evolução do vírus tende a desenvolver estratégias para sua sobrevivência e perpetuação no hospedeiro, com mutações genéticas que contribuem para

Meu exemplo da resposta imune e de antivirais. Tendo isso em vista, pesquisadores como Castilho, L. e Assunção - Miranda, I. e seus colaboradores têm em suas ações na busca de novos antivirais e vacinas que superem a capacidade evolutiva viral. Castilho, L. direciona atualmente sua pesquisa para o desenvolvimento de vacinas contra a COVID-19. Já Assunção - Miranda, I. busca novos antivirais no combate a arbovírus.

A infecção viral se dá em diferentes etapas. Primeiramente é preciso que a célula seja suscetível à infecção. Ou seja, para ser suscetível essa célula apresenta receptores que interagem com a proteína viral. Já a permissibilidade é adquirida por células capazes de fornecer a maquinaria celular necessária à replicação viral.

A primeira etapa da infecção é a adsorção, onde a proteína viral interage com os receptores celulares. Em seguida o vírus penetra na célula, podendo ocorrer por diferentes mecanismos como:

- formação de poros na membrana celular e entrada do material genético apenas,
- formação de poros e entrada do vírus.
- endocitose com formação de vesículas que, em caso de vírus envelopado, ocorre a fusão do envelope viral com a membrana da vesícula (dependente de pH) para posteriormente ser liberado no citosol. Ou em casos que o vírus não é envelopado pode ocorrer a entrada direta (dependente ou não de pH).

Existem alguns vírus que apresentam o DNA como seu material genético. Por exemplo, temos os parvovírus, Herpes vírus e o papilomavírus. Esses vírus apresentam pequenas deflexões entre si no quesito de replicação viral.

O parvovírus é capaz de gerar seu RNA m (transcrição) ainda no citosol da célula. Na fase inicial as proteínas não estruturais são

produzidas para que possam auxiliar o vírus na sua replicação. Em seguida o DNA viral se direciona ao núcleo da célula, integrando à máquina da célula, aguardando para que a célula naturalmente entre na Fase S do ciclo celular. Quando a célula entra na fase de síntese, o vírus consegue replicar seu material genético com o auxílio da DNA polimerase, quando seu DNA genômico. Na fase tardia, ocorre a transcrição de RNAm (RNA mensageiro) para a síntese de proteínas estruturais e formação de novas víriões.

Diferentemente ao parvovírus, o papiloma vírus induz a célula a entrar na fase S do ciclo celular, inibindo a ação de genes supressores de tumor celular (p53), ocorre também a formação de produtos gênicos, chamados de oncogenes, que irão favorecer a divisão celular e inibição dos mecanismos apoptóticos. Desta forma, o vírus consegue usar a DNA polimerase celular para replicar seu DNA genômico, para a formação de novas víriões.

Já o Herpes vírus ele já possui a DNA polimerase viral necessária para replicação do seu genoma. Portanto, ele não depende da DNA polimerase celular assim como observado pelos vírus anteriores.

Então, uma vez que o genoma viral foi replicado, posteriormente, ocorre a transcrição de RNAm com a RNA polimerase para, em seguida, ocorrer a tradução das proteínas estruturais. Com isso, ocorre a formação de novas partículas virais.

A síntese das proteínas virais pode se dar com a tradução inicial de uma poliproteína viral que, posteriormente, será clivada pelas proteases para gerar as proteínas virais específicas, como por exemplo as polimerases.

É válido ressaltar que o RNA mensageiro formado na transcrição pode sofrer processamento chamado splicing para permitir a produção de diferentes proteínas. Esse mecanismo é útil para garantir a síntese

das proteínas estruturais e não estruturais sem que para isso seja preciso aumentar o tamanho do genoma viral.

De final, com os vírus montados e prontos para ganharem a circulação sistêmica, ocorre a lise celular para liberação de vírus não envelopados ou intactos, para aqueles vírus envelopados, uma vez liberados, o processo se inicia em outros células permissivas e suscetíveis à infecção.

É válido lembrar que o papiloma vírus está muito associado ao câncer de colo de útero. Isso se deve a sua capacidade de gerar oncogenes, induzir a divisão celular, suprimir a ação da p53. Tudo isso contribui para o desenvolvimento tumoral.

Os antivirais utilizados hoje em dia são capazes de interferir em uma etapa da infecção viral. Por exemplo existem aqueles que impedem a entrada do vírus na célula, impedindo sua interação com os receptores celulares. Uma limitação da ação desse tipo de medicamento ocorre quando o vírus sofre mutação em sua proteína viral e, com isso, o anti-viral não consegue mais nutrir a ação viral nos receptores celulares.

Existem aqueles que agem na síntese do RNA/DNA, como o aciclovir, com a adição da substância no genoma viral, impedindo que ele se replique. Um exemplo é o aciclovir, Valaciclovir e outros. Um mecanismo de resistência à esses antivirais seria a mutação dos polimerases.

A inibição da enzima integrase para impedir que o DNA viral seja inserido no DNA celular é uma estratégia oferecida pelo medicamento Raltegravir no tratamento do HIV. Mas, mutações nessa enzima podem inviabilizar a terapia.

A inibição da protease viral, impedindo o processa-

mento da poliproteína viral em proteínas virais funcionais, é uma estratégia abordada pelo ritonavir no tratamento do HIV. E, novamente, mutações nessa enzima podem inativar a terapia.

Por fim, pode ocorrer também o bloqueio da neuraminidase presente no vírus da influenza, o que impede a liberação de novas partículas virais. O oseltamivir tem esse mecanismo de ação. Uma variação/mutação nessa neuraminidase pode tornar ineficaz a ação do antiviral.

Buscando superar essas mutações e mecanismos de resistência, o uso de terapias combinadas com diferentes antivirais tem sido útil para alcançar a eradicação desejada. No caso da infecção por HIV, a politerapia medicamentosa é um padrão a ser seguido e recomendado pelo ministério da saúde.

Além disso, a busca de novas terapias antivirais são fundamentais. Cientistas cada vez mais têm buscado desenvolver modelos *in vivo* e *in vitro* para compreender a fisiopatologia da doença, sua capacidade de replicação viral para que estratégias terapêuticas mais eficazes cheguem à população.

Compreender também qual é o tropismo do vírus é fundamental para que se possa propor estratégias não só para controle da replicação viral, como também para controle da doença causada por esse vírus.

Em meu projeto de doutorado pude avançar no entendimento da fisiopatologia do Chikungunya, entender seu tropismo por células principalmente da região articular (7) e células nervosas; avançar no desenvolvimento de um modelo animal eficaz para mimetizar a infecção em humanos, além do desenvolvimento da patologia articular-nervosa.

modulo. Por fim, pode contribuir para o desenvolvimento de novas estratégias promissoras para o tratamento e prevenção da dor articular associada à infecção.

É importante considerar ainda que o desenvolvimento de vacinas é de suma importância para o controle da infecção viral.

Vacinas de vírus atenuado são eficazes pois geram uma resposta imune é muito eficaz. Entretanto o risco de transformação desse vírus não patogênico em sua versão selvagem é uma realidade possível. Como consequência o paciente pode vir a desenvolver a doença. Essas vacinas geralmente não são recomendadas para uso em gestantes.

Já vacinas de vírus inativado não corre esse risco, pois o vírus perde sua capacidade replicativa, entretanto induz uma resposta imune mais fraca.

Durante a pandemia da covid-19 várias estratégias foram utilizadas, como as vacinas de RNA, as quais geram as proteínas virais com o auxílio da maquinaria celular, para que assim fosse possível induzir a resposta imune e gerar a proteção.

Muitas são as estratégias e, com o avanço da ciência, em breve novas opções terapêuticas chegarão ao mercado, como a vacina para arbovírus, entre outras.

8

~~10~~