



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.

## **P R O V A   E S C R I T A**

**CANDIDATO: 346523**

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

De acordo com a classificação de Baltimore (1971), os vírus podem ser classificados em sete classes, de acordo com a sua composição química e estratégias de replicação. Os vírus de DNA pertencem as classes I, II e III, onde a classe I compreende os vírus de DNA de fita dupla, a classe II os vírus de DNA de fita simples, e a classe III correspondem aos vírus com genoma de DNA com intermediário RNA.

~~Os vírus de DNA de fita dupla~~

Para dar início a infecção, os vírus precisam entrar em contato com células suscetíveis, ou seja, que possibilite o reconhecimento do vírus e sua adsorção. Após isso, os vírus entram na célula, através de diferentes mecanismos, como endocitose mediada por clatrina, comolinas ou fusão direta. Uma vez dentro da célula, os vírus de DNA (com alguns casos) não requer desmoldamento, que separa as proteínas do capsídeo e nucleocapsídeo do material genômico viral para que ele possa entrar no núcleo, como o vírus da família Hepadnaviridae hepatite B (HBV). No entanto, existem alguns vírus que não necessitam entrar no núcleo para se replicarem, como os herpesvírus, como o mope. Esses vírus contam com DNA polimerase viral e outras proteínas virais em seu pró-mo, podendo se replicar no citoplasma.

Dentro do núcleo da célula o vírus encontra o ambiente ideal para replicar o seu pró-mo, pois consegue subverter a maquinaria ~~da~~ celular do hospedeiro. Os vírus de dupla fita, entram no núcleo, onde a enzima RNA polimerase II do hospedeiro é utilizada para transcrever o seu RNA mensageiro, contendo proteínas mal-estruturadas <sup>e estruturais</sup> ~~apenas~~ que serão introduzidas utilizando os ribossomos do hospedeiro.

(2)

Os mecanismos de replicação podem variar, uma informação importante a ser mencionada referente aos vírus de DNA fita simples, como exemplo paramyxovirus (linear) e ~~citovirus~~ citovirus (DNA circular), é que eles precisam sintetizar a dupla fita de DNA para então seguir etapas como transcrição e replicação viral. Após esse processo, as etapas de replicação de ~~isto que~~ ~~se~~ vírus de DNA dupla fita e fita simples são semelhantes.

Alguns vírus de DNA circularizam sua molécula para a replicação, usando a forma denominada replicação circulo-evolutiva. Outra estratégia de replicação usada em vírus de DNA é a replicação bidirecional, onde a partir de uma origem de replicação, são formadas duas forquilha de replicação. Outra forma encontrada pelos vírus é através de hairpin-rolling, onde não há a necessidade de primers para iniciar a síntese.

No caso dos vírus de classe VII, vírus de DNA com intermédio ~~de~~ <sup>RNA</sup>, existe um caso muito particular que seria o representante da família hepadnaviridae o vírus da hepatite B (HBV). O HBV ao entrar na célula, perde as suas proteínas do envelope e entra no núcleo com o seu genoma de DNA dupla fita incompleto, associado da uma polimerase multifuncional. Essa polimerase do HBV tem atividade de ativadora, transcrição reversa e polimerase. Ao entrar no núcleo, o genoma do HBV até então incompleto, assume uma forma covalentemente fechada, chamada de cccDNA.

Essa cccDNA é transcrita em um RNA mensageiro e um RNA subgenômico. Os RNAs migram para o citoplasma, onde as proteínas virais são sintetizadas, enquanto o RNA subgenômico é ~~se~~ ~~está~~ reversamente transcrito, gerando novas partículas de DNA viral. Os cccDNA persistem no núcleo e se acumulando, de forma a estabelecerem uma reserva

constante nuclear de HBV, onde pode estar constantemente produzindo seus transcritos e estar gerando novas partículas virais. Esse mecanismo favorece a persistência da infecção viral no hospedeiro, dificultando o tratamento e controle do vírus.

Após a replicação, as partículas virais são montadas e liberadas da célula. Vírus de DNA fita dupla como o herpesvírus (HSV), tem sua partícula viral montada ainda no núcleo, enquanto outros vírus, como os poxvírus, possuem suas partículas virais montadas no citoplasma.

Com as partículas virais montadas, os vírus podem seguir para fora da célula para infectar outras células de outros hospedeiros. Essa liberação da partícula viral pode ser de acordo com o tipo de vírus, podendo ser por meio de ~~ou~~ ou comum um vírus envelopado que podem adquirir seu envelope <sup>a partir de</sup> membranas intracitoplasmáticas ou plasmática, por lise, destruição a célula, ou ainda por via célula-célula, como horizontal, onde facilita a troca do sistema imunológico.

O conhecimento dos mecanismos de replicação viral são de extrema importância no combate à vírus de importância para a saúde humana.

(4)

## 6. Antivirais e mecanismos de resistência

Um grande desafio no estudo de vírus emergentes e reemergentes é o desenvolvimento de antivirais eficazes, porém, os mecanismos de resistência ~~est~~ desenvolvidos pelos vírus são um grande desafio. Para que haja um planejamento nacional de um zoonose é desejável que ele seja selvático, ou seja, que seu alvo esteja presente apenas no, no caso de antivirais, vírus que se desenv. combater. Além disso, é necessário que também seja específico, sendo capaz de vencer a infecção e consequentemente a doença.

Neste sentido, para um bom antiviral, ele precisa ser eficiente e potente, ~~apresentando uma alta EC50~~ onde o vírus apresenta alta sensibilidade, permitindo um EC50 baixo (dose capaz de eliminar 50% do patógeno), além disso, um bom zoonose precisa garantir que não seja tóxico para o hospedeiro, apresentando um EC50 alto (concentração capaz de promover toxicidade celular em 50% das células). Sendo assim, um bom antiviral deve possuir um EC50 baixo e um EC50 alto para poder ser aplicado e utilizado na clínica.

Os antivirais podem possuir diferentes mecanismos de ação, como inibição da adsorção, inibição da entrada do vírus na célula, inibição de replicação e transcrição, inibição de integração no caso de vírus que inserem seu material genômico na célula hospedeira (como o HIV).

Um exemplo de antiviral selvático é o aciclovir, utilizado no tratamento de herpes. O seu alvo é a enzima timidina quinase viral que é uma enzima presente apenas no vírus. O aciclovir é um antiviral que atua como terminador de cadeia, inibindo a transcrição viral, impedindo a síntese de moléculas de DNA do herpesvírus.



6

como por exemplo o uso da terapia combinada no tratamento do HIV, por exemplo, denominadas HAART. Nesta terapia, são utilizados inibidores de integrase, protease e transcriptase reversa, desta forma torna-se mais difícil que o vírus consiga desenvolver estratégias simultâneas de resistência.

Outras formas de resistência animal pode ser se dar independentemente de inibidores, mas no processo de defesa ~~contra~~ ao patógeno, como no caso de mecanismos epigenéticos. Quanto a infecção, é possível que o vírus provoque a mutação de genes associados à produção de ~~inf~~ interferons, ~~que~~ que acabam sendo a primeira linha de defesa e infecções virais, para garantir que possam seguir o curso da infecção.

Outra maneira de buscar enfrentar infecções virais através da administração de ~~to~~ substâncias e utilizando anticorpos monoclonais (mAb). Um exemplo é o Pacizumab utilizado em recém-nascidos prematuros, que para obtê-lo pelo SUS é necessário que pertença a grupo de risco, mas um mAb é utilizado para proteger contra infecções causadas pelo vírus respiratório humano (VSR). O alvo deste mAb é a glicoproteína de fusão (F), que se possui determinadas mutações em sítios específicos, podem acabar levando à resistência a um vírus, que ~~causa~~ é o principal causador de bronquite em crianças com menos de 2 anos.

~~Atém ~~isto~~, ~~há~~ ~~forte~~ ~~pressão~~ ~~de~~ ~~monitoramento~~ ~~da~~ ~~anti~~~~  
~~visão~~ ~~de~~ ~~como~~ ~~no~~ ~~passado~~ ~~abre~~ ~~dos~~ ~~antivirais~~, ~~como~~ ~~no~~ ~~monito~~  
~~ramento~~ ~~de~~ ~~vacinas~~, ~~a~~ ~~regulação~~ ~~farmacológica~~ ~~é~~ ~~uma~~  
~~questão~~ ~~importante~~

Para o monitoramento dos alvos dos antivirais, a regulação econômica surge como uma ferramenta

fundamental, onde é possível monitorar esses genomas, correlacionando com informações epidemiológicas e clínicas, para auxiliar na tomada de decisão dos agentes de saúde em momentos em que casos de resistência comprometem o surto, além de monitorar o surgimento de novas linhagens em determinados locais que já sejam resistentes e podem ocasionar surtos e epidemias.

9- Genética e evolução de vírus emergentes e reemergentes

Os vírus emergentes, surgem a partir de processos onde um vírus consegue se adaptar a um novo hospedeiro, como foi recentemente observado com o SARS-CoV-2. Os vírus reemergentes, são vírus que voltam a circular na população devido à diversas questões, como diminuições da cobertura vacinal, urbanização, que leva ao estreitamento da interação humano-animal, ambiente, mudanças climáticas, que possibilitam, juntamente com a ~~desmatamento~~ invasão de áreas que permitem resacas devido a urbanização, alterações no comportamento de reservatórios e vetores.

Os vírus de RNA, possuem uma polimerase que não possui capacidade corretora, isso possibilita o surgimento de novas mutações que podem conferir vantagens adaptativas e possibilitar a sua adaptação a novos hospedeiros. Esse processo, denominado salto de espécies (spillover) pode ser determinado na emergência de novos vírus, ou de linhagens virais que possuem as mais rápidas. As mutações pontuais são importantes pois podem facilitar a transmissão e conferir vantagens adaptativas ao vírus como maior afinidade na replicação e evasão do sistema imunológico.

ca; associada a nicotina apresenta um



Um exemplo clássico ~~dos~~ de alguns dos mecanismos de evolução viral e capacidade adaptativa nos vírus influenza. Além de realizarem o drift antigênico (mutação pontuais), eles também realizam o shift antigênico, onde ele é capaz de trocar segmentos inteiros com outros vírus. Tanto o drift quanto shift antigênico permitem que o vírus tenha uma grande variabilidade genética. Na prática, é possível ver ~~no~~ ~~tipo~~ o surgimento de variantes de influenza A em localidades onde há uma interação humano-animal. Recentemente, um estudo publicado no periódico Nature Communications, demonstrou a importância da investigação de influenza nos suínos, onde foram identificadas e ~~com~~ vírus influenza com hemaglutininas derivadas de suínos em regiões agrícolas do estado do Paraná. Isso é um achado muito importante, uma vez que influenza A é um vírus zoonoticamente capaz de causar pandemias, como em 2009, e altamente capaz de se adaptar a novos hospedeiros.

Outro mecanismo importante é a recombinação genômica. Vírus de DNA e RNA dupla fita podem sofrer recombinação ~~genômica~~ por recombinação homóloga, enquanto vírus de RNA fita simples também sofrem recombinação por troca de fita molde pela RNA polimerase na hora da replicação (copy choice), um processo pode ser parecido um "hot spots", como um local onde costumam fazer loops. O vírus de RNA fita simples por exemplo SARS-CoV-2, assim como ~~os~~ membros de sua família (Coronaviridae), sofrem recombinação, e isso acontece não nos vírus. Durante a pandemia da COVID-19 no Brasil foi possível observar e emergência de variantes recombinantes, como a XAG, XDR e XBB, por exemplo.

Verticalmente que as condições do hospedeiro contribuem. Para que haja recombinação, é importante mencionar que o hospedeiro ~~tem~~ esteja infectado por ambas as linhagens. No que diz respeito a condições do hospedeiro, estado nutricional e imunológico, por exemplo, podem interferir no tempo de infecção e clearance e permanência de um vírus que acumule mutações, quando subpopulações rivais (quasi-espécies) e introduzindo novas linhagens na população ou reintroduzindo linhagens antigas após longos períodos de infecção (o que ~~se~~ seria interessante em pacientes com o sistema imunológico hipido).

Como exemplo de vírus reemergente, tem a vírus da febre amarela. A dinâmica do vírus, associada a globalização, ~~se~~ além das constantes oscilações da ecobiosfera natural, fazem com que esse vírus reemerge de tempos em tempos, e se ~~tem~~ torna de interesse ~~para~~ preocupações para a saúde pública.

Estudos de filogenia, filogeografia e filodinâmica podem ser empregados para uma melhor compreensão de dinâmica evolutiva dos vírus. Além disso modelos matemáticos preditivos podem contribuir para ajudar a prever o comportamento ~~de~~ ~~de~~ ~~de~~ <sup>para</sup> dinâmicas de transmissão.

Essa estratégia foi bastante utilizada durante a pandemia da COVID-19, pois quando uma ~~se~~ variante nova surge, esses modelos foram empregados para ajudar a compreender como seria sua dinâmica de transmissão e impacto na população.

O sequenciamento de sequência genética (NGS) surgiu como uma forma rápida e eficaz de fazer o monitoramento genômico em larga escala. A utilização da vigilância genômica, associada à vigilância epidemiológica e à vigilância





é transmitida por vetor biológico (mosquito) tornando difícil a contensão, a vacinação pode ser iniciada na forma de campanha para impedir a multiplicação da febre amarela na população.