



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: 406329

* Replicação de vírus com genoma DNA

Os vírus são os maiores exemplos de como a síntese do genoma e a estratégia de replicação podem ocorrer com a maior eficiência energética e simplicidade. Os vírus possuem maior ou menor dependência da célula hospedeira para o processo de replicação, mas todos necessitam da maquinaria energética e fatores celulares para a replicação eficiente.

Os vírus com genoma DNA são divididos em maior dependência da célula hospedeira. Estes podem ser classificados de acordo com o seu genoma e com a estratégia utilizada para a síntese de m-RNA. De acordo com a classificação de Baltimore os vírus DNA são classificados nas classes I e II, sendo os vírus de DNA fita dupla e DNA fita simples, respectivamente. No entanto, alguns vírus pertencentes a família de poxviridae fazem parte da classe VII, devido a sua estratégia particular de replicação. Estes, por sua vez, apresentam um genoma DNA dupla fita incompleta.

Os vírus de DNA apresentam diferentes capacidades de síntese, e essa diferença muitas vezes está relacionada ao tamanho do seu genoma. Um dos membros da família Poxviridae (DNA dupla fita incompleta), Papillomaviridae e Polioviridae (DNA dupla fita linear), apresentam genoma

② pequenas, e patato, não vai depender da célula hospedeira para a sua replicação. Por outro lado, os vírus pertencentes às famílias Adenoviridae, Herpesviridae e Poxviridae, Iridoviridae e Asfarviridae (DNA dupl. fita) possuem genes próprios, e costuma ser mais independente do vírus fatores celulares para a replicação.

Um DNA vírus desta 1,8 Kb a 2500 Kb (Circoviridae e No entanto, independente do tamanho e seu genes e de sua estratégia particular de replicação, todos compartilham uma característica, a qual está associada a sítios temporais gênicos, a partir de uma fase inicial e uma fase tardia (alguns vírus como os Herpesvírus e os Poxvírus possuem ainda uma fase intermediária). Essa estratégia é importante pois permite ao vírus possuir compatibilidade com a maquinaria transitória de tradução da célula.

Os parvovírus iniciam a sua replicação a partir da entrada do vírus na célula hospedeira, seguida da desnuciação da sua genoma DNA linear para o núcleo da célula. Nesse compartimento, seu genoma é transcrito e DNA de dupla fita é sintetizado para a transcrição. Os fatores NS1 e NS2 são importantes pois que essa linearização ocorre. O NS1 faz um corte na extremidade 3' e permite ao que a transcrição ocorra. Na fase inicial são transcritos fatores de transcrição e enzimas necessárias para que a replicação viral ocorra. Dentro desses fatores ~~NS~~ os nucleocapsídeos virais. Como os vírus não vão depender da célula hospedeira, necessita ao que a célula esteja expandida na fase S, para que a replicação possa ocorrer. Essa é uma característica desse vírus que apresenta um genoma pequeno, e portanto necessita mais da maquinaria celular. Após a fase inicial de transcrição de fatores necessários para a replicação do vírus, a tendo este replicado seu genoma, são transcritos na fase tardia ~~fatores~~ associados a montagem das novas partículas como a VP1 e VP2. Essa proteína apresenta sinais de importação e exportação nuclear (NLS e NES, respectivamente), e participa a

(1) a VP2 é responsável por esse transporte e localização da hantigen da nova rínia. (3)

O parvín e também o polvín replicam pela mecânica de rolling back, formando estruturas concêntricas que serão posteriormente remodeladas durante a montagem da hantigen da nova rínia. As estruturas terminarão de ser um apóseta seqüência repetitiva que favorece a localização da genoma. Além disso, apresenta estrutura em cis que permite a atividade de polimerase.

O vírus da família Papillomaviridae e Polioviridae, embora possuam genoma pequeno, apresenta uma estratégia associada ao controle do ciclo de divisão celular. Assim, diferentemente do parvín, o papilomavín e poliovirín sintetizam na fase inicial do ciclo replicativo fatores associados a indução do ciclo de divisão celular, tais como a LT-ag (poliovirín) e E2, E3 pelo papilomavín, os quais modulam aspectos importantes do controle de divisão celular, tais como as proteínas p53 e Rb.

Essa rínia também apresenta seqüência em cis e embucado em seu promotor que favorece a transcrição dos genes iniciais desse rínia. No estado, seus genomas já são nucleares e de dupla fita, sendo distribuídos por o núcleo de célula.

No caso dos papilomavín, as primeiras genes produzidas são aquelas associadas a fatores de transcrição e modulação do ciclo de divisão celular. A proteína E2 é importante no controle, atuando em reprimido promotor durante a replicação desse rínia. ~~As~~ As etapas de replicação desse rínia ainda estão associadas a diferenciação das células infectadas. O papilomavín, tal como o HPV infecta células da camada basal de tecido epitelial estratificado. A expressão das proteínas E2, E3 faz com que as células sejam induzidas a entrar na fase S. A proteína E3 liga-se a p53 e induz sua ~~degradação~~ ubiquitinação e degradação por proteossoma. A p53 é uma proteína anti-tumor ~~que~~ com número papel na célula hospedeira. Participa da repora do DNA, indução de apoptose e do ciclo de divisão celular.

A depreciação de p53, portanto, faz com que a célula perca o controle do ciclo de divisão celular, favorecendo a replicação miel. A proteína E2 por outro lado liga-se a pRb, e essa ligação é importante para fazer com que essa proteína participe a síntese de enzimas associadas a síntese de nucleotídeos, e também a transcrição de polimerases celulares importantes para a replicação miel. Portanto, esse mecanismo favorecido pelo vírus é essencial para que a replicação continue. Conforme a célula da corrente passa-se diferenciação outras proteínas não sendo sintetizadas tais como a E4, E5, E6. Na corrente há diferenciação da epitelial, e durante a fase tardia de replicação dessas células são sintetizadas as proteínas L1 e L2 estruturais, importantes para a patogênese da corrente patológica viral.

A replicação tanto das papilas quanto das plaquetas ocorre de forma semelhante as duplicações das cromossomas bacterianos. Faz-se uma forquilha de replicação a partir de uma sequência ORI e uma região rica em AT, ocorrendo a síntese da ^{duas} fitas em ambas as sentidos.

O ~~herpesvírus~~ herpesvírus e o adenovírus e o poliovírus possuem genes a maioria, e isso ocorre dependendo de alguns fatores celulares. Enquanto o herpesvírus e o adenovírus replicam no núcleo da célula infectada, o poliovírus possui toda a sua replicação no citoplasma. Essa característica do poliovírus o faz depender de maquinaria celular. De fato, a co-participação é um fator importante, pois o local onde o vírus replica dita a sua maioria ou menor dependência da célula. Portanto, o poliovírus são particularmente menos sentido, sintetizando polimerases, e diversas enzimas que a maioria copia de replicar e um co-participante local usual para vírus com genes DNA.

Para que a replicação do herpesvírus ocorra, ~~as duas~~ ~~atada~~ as genes desse vírus são ~~incubadas~~ ~~incubadas~~. Isso é possível graças a presença de regiões repetidas largas e curtas. A terminação da genes desse vírus (5' LTS e 3' STS), assim

19

Como ha sido da sequencia desse rñm. Também possui estrutura em Cis e trans que permite a transcrição preferencial a partir do promotor forte rñm. Esse rñm apresenta uma fase interdiária no seu ciclo de replicação, tal como o polrñm.

Na fase imediata inicial (gen α) são sintetizados genes que funcionam como fatores de transcrição dos genes interdiários e são importantes para a etapa de replicação. Os genes interdiários, por sua vez, (gen β) são importantes fatores de transcrição para os genes tardios (gen γ) os quais são importantes para a síntese das proteínas estruturais desse rñm, e para a batagem de haver partículas rñm. Um aspecto importante de replicação desse rñm, e que também pode ser observado na replicação dos polrñm, é o fato de que esse rñm traz alguns genes e fatores dentro da partícula rñm, que são importantes para que a infecção possa ser iniciada na célula. Esses fatores também são sintetizados durante a fase tardia de replicação desse rñm. O Herpesvírus codifica vários genes associados a síntese de ácidos nucleicos, tal como a Timidina - liase, e importantes álbos para a desactivação de defesa antiviral contra esse rñm. Ex: Aciclovir.

A replicação dos genes do herpesvírus ocorre a partir da formação do concatêmero, que também são realizados durante a batagem de haver partículas rñm.

O polrñm também apresenta genes que codificam uma série de genes, fatores de transcrição, polimerases que ~~permite~~ ^{permite} a sua replicação completamente na célula.

Muitos dos rñm que replicam no núcleo, utilizam de maquinaria de splicing para o processamento dos seus transcritos. Assim, ~~os~~ ^{transcritos} genes do Herpesvírus, ademais, por exemplo, ~~esta~~ ^{esta} apresenta ~~região~~ ^{região} de splicing e são importantes para a síntese completa de todos os produtos rñm. Muitos desses rñm também expressam genes associados a modulação da resposta antiviral da célula hospedeira. Muitos proteínas sintetizadas pelo herpesvírus

pelas proteínas e pelas adensinas, são importantes para o bloqueio de ~~diversos~~ diversos respostas ativadas celulares e imológicas. ⑥

O adenovírus, por exemplo, sintetiza na fase inicial da sua replicação fatores que bloqueiam a resposta de IFN I. No estado, utiliza a RNA pol III celular para esse evento.

O herpesvírus possui uma estratégia de replicação diferenciada do adenovírus. Este apresenta um gene a DNA dupla fita incompleto e pequena. No estado, apesar de possuir um gene pequeno, esse vírus usa o capso de síntese de sua polimerase que funciona como uma transcriptase reversa. Assim, no estado celular, esse vírus ~~possui~~ tem seu DNA incompleto replicado pela RT, a qual utiliza a molde de RNA para sintetizar o DNA estado. Uma vez completa, esse DNA é circularizado a partir da ligação das extremidades 3' e 5', formando um círculo covalentemente fechado (ccc). Essa estrutura é transcrita de forma ativa, e parte a transcrição de 4 transcritos: 3,5 Kb; 2,4 Kb, 2,1 Kb e 0,8 Kb. O transcrito de 3,5 Kb de origem a proteína pré-C ou C+pol. Essa estrutura a partir desse mRNA é possível graças a ausência da região TATA box, permitindo a possibilidade dessa estrutura sua síntese. Esse transcrito de 3,5 Kb é ainda o RNA pré-genômico do vírus. Os transcritos de 2,4 e 2,1 Kb dão origem as proteínas pré-S1 (proteína ^{longa} gD) e pré-S2 (proteína gB e gC). O transcrito de 0,8 Kb origina a proteína X, a qual possui importante atividade regulatória e está envolvida na prevenção de transferência celular e queda da célula da doença.

O RNA pré-genômico é utilizado para a transcrição reversa e síntese de novas cópias de DNA dupla fita incompleto, que formam parte da nova partícula viral.

Portanto, o tempo do gene viral, o ritmo de replicação são fatores importantes e podem determinar a captação da vacina ou a sua dependência do vírus e seleção às células hospedeiras, a maior capacidade de transcrição gênica, ou

7
diferentes aspectos associados ao escape de resposta do hospedeiro etc. ⑦

Alguns vírus, como o herpesvírus, podem infectar células que não ~~se replicam~~. Nesse sentido, podem induzir a transferência dessa célula, a partir de expressão de E2, E3, ~~mas o que~~ se a replicação viral efetiva.

* Genética e evolução viral.

O vírus pode ter contribuído para a formação das células eucarióticas, por a formação do DNA, por a origem da ^{origem} tripla dominância da vida, por as estratégias de replicação de DNA, e por a formação do código genético alternativo.

Uma ^(TOL) árvore da vida foi construída a partir do sequenciamento da mRNA ribossômica, e três seqüências canônicas podem ser utilizadas para representar organismos eucariotas, arqueas e bactérias. No entanto, não existe uma árvore da vida para o vírus. Isso porque não existe, ou até mesmo não pode ser determinado uma única molécula ~~comum~~ comum a todas as vírus. Assim, enquanto os organismos eucariotas da TOL podem ser originados de um ancestral comum a toda vida (LUCA), não existe um LUCA para os vírus.

O vírus são agentes extremamente diversos em composição genética, estrutura de genes e estratégias de replicação. A partir dos avanços da genômica e da teoria de heterogeneidade ~~de~~ ~~partes~~ ~~de~~ tem sido possível descobrir muitos vírus a partir de seqüências fragmentos contidos em que até mesmo não haviam sido observados.

Vírus são importantes agentes associados a transferência horizontal de genes (HGT), e essa capacidade pode ser importante para entender a complexidade da dinâmica de evolução viral. Assim, vírus não são apenas agentes passivos, mas podem participar de forma parte das mecanismos de evolução e co-evoluem com seus hospedeiros.

No entanto, alguns vírus pequenos apresentam poucos genes, muitos

da qual são bairros genes (VH6), se no oligo celular e não celular.

Há pesquisadores que dizem que o VH6 são apenas artifícios, muito por uma falta de identificação desse gene e estrutura celular.

Existe alguma teoria pela qual tem sido buscado compreender a origem do vírus. Essa teoria pode ser dividida em Teoria ~~de~~ cell first e teoria vírus first. A Teoria cell-first compreende a Teoria do escape gênico e da redução gênica. Na primeira, acredita-se que o vírus fora originado a partir de um evento de escape do escape do gene celular, no fundo celular primitivo. Esse escape permitiria que esse vírus adquirisse a capacidade de autorreplicar, embora, dependendo da célula.

Por outro lado, na Teoria de redução gênica, acredita-se que o vírus seja originado a partir de evento onde a redução de célula complexa para organelas havia suprimido todo o resto da sua origem. Essa teoria tem sido bastante aceita após o descobrimento do vírus gigante, como o mimivírus em 2003.

No que tange a Teoria vírus-first, a Teoria do pool genético primordial defendida por Upton-Haldane, sugere que o vírus tenha se originado em um fundo pré-celular, de origem de pool genético primordial. Assim, há uma existência diversa de estar autorreplicante que foram evoluídos até a origem do vírus.

Outra teoria sugere que o vírus tenha sido respasado pela célula de DNA. Um vírus de RNA passa a infectar células de RNA, as quais foram sequencialmente evoluídas. Assim, a primeira célula de RNA passa para U-DNA, T-DNA até a célula não evoluída com o sistema de restrição de DNA exógeno. Assim, o vírus teria sido essencial para a origem das células de DNA.

Na Teoria de eucariogênese-margosa, acredita-se que o vírus possa ter se originado ou a partir do núcleo da célula ou pode ter originado o núcleo da célula. De fato, vírus

se comporta como o núcleo da célula eucariótica, ou seja, replica o DNA, a partir do aparato sintético e energético da célula. Assim, não é excluída a possibilidade de um vírus originado a partir do núcleo da célula eucariótica.

No entanto, uma das teorias há ~~algumas~~ décadas é a combinação da teoria da poligamia primária e a teoria do escape de genes. Sabe-se que o vírus codifica e seu gene se localiza em blocos replicativos e um bloco morfogênico. Assim, nessa combinação, assume-se que o bloco replicativo seja originado a partir do pool genético primário, e quanto o bloco morfogênico seja resultado de uma adaptação de proteínas celulares, como a proteína ligadora de carboidrato, que foram subsequentemente utilizadas para se adequar a função estrutural do vírus, como a formação da capsídeo.

Toda essa teoria são características, cada qual com suas particularidades e com argumentos que pontuam em hipóteses tão hipotéticas.

A descoberta do AMPV em 2003, ~~em~~ e o subseqüente descoberto do outro vírus gigante com o nome Padaravin, Marcellinum tem intrigado e levantado a discussão acerca dos vírus e da evolução desses organismos. Esse vírus gigante tem sido muito recentemente sugerido como o ~~primeiro~~ 4º domínio da vida, muito das quais apresenta aparatos completos de replicação e maquinaria transcricional, porém a ausência de ribossomos. ^{da organização} Portanto, tem-se sugerido uma nova classificação ~~de~~, e base na oficial, com base na presença de ribossomos e capsídeo, incluindo, assim, os vírus na árvore da vida. Desta forma, a organização seria separada em codificadores de ribossomos (REO) e codificadores de capsídeo. Mas a discussão acerca ~~da~~ da inclusão dos vírus na árvore da vida tem sido bastante acalorada. Alguns pesquisadores argumentam de forma contrária por assumir que os vírus não são vivos, são parasitas intracelulares e sua existência depende

- detem da célula, metabolismo e função celular, e que para desta sua estrutura estática. Outros parecem assere que o rím seria de fato o mioplasma, e há a possibilidade real, a qual seria apenas um caso hecasario de parasitismo. Por fim, há aqueles que assere que seria avére da vida na era gerânica e obsoleta, muito por conta de capacidade desse rím e fazer HGT. Assim, o rím seria um complexo de genes mutuamente compatíveis, e uma origem herafilética seria nesse caso inadequada. Esse último, porém, assere que o rím seja resultado de uma história e traça de genes ao longo do processo evolutivo, associado a uma origem polifilética desse organismo.

Este divergir hecasario pelas quais o rím ^{surge} ~~se~~ e evolue he natureza. Esperar como mutação, recombinação, rearranjo e traça de genes são importantes para a emergência do novo rím.

Um dos fatores bastante estudados diz respeito ao genoma do rím. Sabe-se que rím de RNA possui maior taxa de mutação que rím de DNA, muito ~~devido~~ ^{devido} por causa da menor fidelidade ao longo de replicação associado a ~~baixa~~ ^{ausência} capacidade de correção de RNA polimerase real e seleção a DNA polimerase. No entanto, ao se estudar evolução real deve-se levar em conta a população real como um todo, e há rím isolados. ~~Além disso~~ a presença de quasispécies em um indivíduo já diz muito a respeito de como o rím pode sofrer modificações durante a etapa de transmissão.

Seleção genética e pressão seletiva associadas a seleção natural muito raras destacam o rím como maior fitness e determinado momento, o qual pode se adaptar, diversificar, ou mesmo ser substituído por outro variante com maior fitness.

Recombinação ou traço genético ~~de~~ (genetic shift) são mais raras, mas podem acontecer por rím segregados

[Handwritten mark]

e são importantes mecanismos de emergência de novos vírus.
Exemplo pode ser tirado de prévia história, com ~~epidemia~~ ^{epidemia} e
pandemia por influenza (H₁N₁, H₃N₂...). E alguns casos,
vírus que infecta animais pode ~~adquirir~~ ^{adquirir} a
capacidade de infectar outros hospedeiros a partir da troca de
reservatório entre diferentes vírus.

É mais comum vírus que sofre mutações (genetic drift)
em reservatório animal. No entanto, esse ~~mutação~~ ^{mutação} pode ser
extremamente importante ainda a nível do fenótipo e pode influenciar
na fitness viral.

Uma série de fatores abióticos e bióticos contribuem para a
emergência e evolução viral. Um ponto muito importante nesse sentido
está na relação a exposição. Acredita-se que a emergência de
novos vírus esteja diretamente relacionada a exposição a esse vírus,
a partir do contato com outros reservatórios. Esses fatores abióticos
e bióticos são e são os ~~características~~ ^{características} intrínsecas
do vírus, tais como taxa de mutação, velocidade de replicação.

Eventos de salto entre espécies (spillovers) também dizem respeito
ou mudança climáticas, forma de utilização do solo, construção
de barragem, desmatamento, dentre outros fatores, ou ainda ao
colocação de diferentes reservatórios virais e contato com outras
espécies. Desde a revolução industrial, particularmente com a globalização,
surto de transporte aéreo, e com a maior presença
humana, muito tem se contribuído para a emergência de "novos
vírus".

A era da metagenômica tem permitido a descoberta de novos
vírus, muitos dos quais, baseados em sequências. A vigilância epidemiológica
deve ter um papel essencial nessa era, ~~tal como~~ ^{tal como} a capacidade
recentes como o de SARS-CoV-2, antes do arbovírus como Dengue, Zika
aponta para a necessidade de vigilância para a emergência de
potenciais novos vírus ou mesmo de vírus já ~~descobertos~~
descobertos.

Fatores antropogênicos ~~tem~~ ^{tem} sido cruciais para a emergência



do hosp. n.º, cuja forma de vida e costumes tem aplicado a
contato com a resistência ou contribuição para que estes se desenvolvam.
Muitas das m.º ~~org.º~~ humanas, especialmente alguns eucariotes
são também zoonoses, e que ajuda a ~~resistência~~ diminuir a
vigilância também para as resistências animais.

Um m.º eucariote deve ser introduzido e disseminado no ~~populac.º~~
hosp. populac.º hospedeira. Um pouco adaptado a seu hospedeiro,
ou lentamente eucariote não sustenta uma infecção no hospedeiro
humano, e está associado a alta morbidade e mortalidade. A
partir da emergência e adaptação a transmissão sustentada pode
ser absorvida sem consequência destrutiva.

* Antivirais e mecanismos de resistência

Antivirais são moléculas que interferem com o ciclo de vida do vírus
e diferem etapas desse processo. Muitas doenças virais
que afetam a população não possuem tratamento. Poucas doenças
apresentam vacina profilática, apesar dessa estratégia ser a
mais eficaz na proteção de uma população. Também existem
vacinas terapêuticas (~~antivirais~~ apenas para HIV). Por
causa de 60 a 70 anos apenas 100 antivirais têm sido desenvolvidos para
poucas doenças virais (HIV, HBV, HCV, HSV etc), muitas das quais
são doenças persistentes. A maior parte dos antivirais ^{para} apareceu
após a descoberta de HIV e sua associação com a AIDS há década
de 80. Isso impulsionou não só a busca por drogas que pudessem
ser utilizadas em indivíduos HIV positivos, mas também drogas
antivirais para as outras doenças até então pouco exploradas
nessa sentida. Desde a IDV e do AZT (zidovudina) muitas ~~foram~~
drogas têm sido desenvolvidas a partir de screening de bancos de
dados de ~~computador~~ bibliotecas depositadas, as quais são testadas
há só baseada no alvo, mas também baseada no seu efeito.

O screening de drogas pelo método baseado em mecanismo
deve ser considerado o mecanismo há só de estrutura de

de droga a ser testada, mas tambem de estrutura da alca e questo. Nesse sentido estudar in silico e bioinformatica sao essenciais. Por outro lado, o metodo cell based leva a consideracao do efeito de uma droga antiviral sobre a replicacao de determinado virus, por posterior caracterizacao do seu alvo. A- ha as metodologias inpatient, e ha outras estudadas in silico e in vitro sao combinadas para que se possa encontrar um "hit" de determinado composto. Aspectos como toxicidade tanto in vitro, quanto in vivo, bem como a altura da resposta sao aspectos que incluem uma droga antiviral durante o screening. A partir daquela que passar nos testes iniciais segue para a etapa seguinte, para o estudo de farmacologia, toxicidade, biodisponibilidade, e outros aspectos e testes clinicos de fase I, II e III.

Critérios de droga candidata são selecionados, ha estado, geralmente alguns poucos são liberados para uma clinica, sendo que todo o processo pode durar de 10 a 15 anos. Isso explica em parte a porque ainda tem-se poucos drogas depois de tanto tempo de estudo. Outro aspecto como a infeccao persistente latente, maior aguda dificuldade diagnosticada pode dificultar o desenvolvimento de novas drogas antivirais.

As drogas antivirais podem ser direcionadas a um alvo de virus, como focos na interrupcao da biosintese viral, ou pode ser direcionadas para alguma estrutura do hospedeiro que bloqueie indiretamente a replicacao viral. Drogas antivirais podem atuar na entrada, fusao, desnudamento, transicao, multiplicacao de proteina viral, na replicacao do genoma, na maturacao, liberação e liberacao de novas particulas virais.

- Drogas que afetam a entrada - Ex: Maraviroc HIV-1
- O maraviroc é um peptido que se liga ao conector CCR5 utilizado pelo HIV para infectar as células. Ao se ligar ao CCR5, a droga impede que o vírus se exponha ao alvo CD4 e GP120, impedindo a entrada do vírus na célula alvo (normalmente infectada por CD4).

uma importante protease, que junto ao seu cofator NS4A funciona
chamado a poliproteína viral. Tanto o bloqueio quanto o bloqueio
se liga ao sítio ativo da NS3/4A impedido com que a protease
possa processar a poliproteína. Resistência a essas drogas pode
ocorrer mediante alterações pontuais na sequência de NS3.

- Inibidores da protease viral. Ex: HIV, HBV, ~~HIV~~ HIV-1, 2, 3.
- Os inibidores da protease viral pode ser divididos em
análogos nucleosídicos, análogos nucleotídicos, análogos de
nucleosídeos e inibidores de pirafosfato. Todas essas drogas funcionam
inibindo a protease viral e a síntese de cadeias curtas de DNA,
seja pela bloqueio alosterico da protease, sua interação direta
ou ~~pois~~ funcionando como "terminadores de cadeia". Todas
são funcionam após serem tri-fosforiladas, ou seja, precisam
ser fosforiladas por enzimas virais e celulares para terem sua
atividade efetiva. Alguns desses inibidores são pró-drogas que
precisam ser metabolizadas no fígado ou no intestino antes de
atuarem. Esses são as coisas de zidovudina (AZT), do aciclovir,
valaciclovir, ganciclovir, valganciclovir, didanos, lamivudina
etc.

- Inibidores de egresso da partícula. Ex: Zanamivir, Oseltamivir. FLUV
- Tanto o zanamivir quanto o oseltamivir são inibidores da hema-
minidase viral. Se liga a essa estrutura e impede a liberação
da partícula. Ao bloquear a hemaminidase, essa droga impede
a deriva da hemaglutinina a partir de sua associação com o
ácido siálico. Funciona tanto para o FLUVA, quanto para o FLUVB.

~~Os~~ Há ainda os inibidores de protease e integração (raltegravir,
dolutegravir) que são a última droga contra o HIV.

Além da vacina que inibe a transmissão viral direta,
existe estratégia que visa controlar a infecção a partir da
bloqueio de moléculas do hospedeiro como a utilização de
anticorpos monoclonais, receptores ~~de~~ recombinantes solúveis,
agonistas de TLR etc. Nesta dessas estratégias não tem a
disparo de uma resposta antiviral pela célula infectada, tal como

a utilização de IFN. e IFN peguado. O IFN despica a partir (6)
dos seus receptores a síntese de genes estruturais por IFN,
que funcionam degradando o material genético viral, impedindo
a tradução celular, e assim, bloqueando a replicação viral.

16