



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: 516152

1

Tema 4 - Replicação de Vírus com genoma DNA.

Os vírus com genoma de DNA são ubíquos na natureza e constituem importantes patógenos humanos. Apesar da maioria das viroses emergentes na população humana serem de vírus com genoma de DNA, a emergência de vírus de DNA coloca à prova concepções sobre os mecanismos de geração de novidade genética destes patógenos, desafiando medidas de controle e prevenção destas infecções.

Com relação à biodiversidade, os vírus de genoma de DNA são mais prevalentes na viroesfera de procariontes, constituindo na maior parte dos fagos de bactérias e quase na totalidade dos fagos de arqueias. Em virtude dos mecanismos de replicação destes vírus, que são catalizados a seguir, os vírus de DNA apresentam globalmente taxas evolutivas menores do que de vírus de genoma RNA, o que pode ser notado pela co-divergência entre os vírus de DNA e seus hospedeiros, com raras exceções de spillover (salto inter-específico por hospedeiros) que se sustentam entre os hospedeiros emergentes num curto espaço de tempo.

Esta "estabilidade" genética é justificada pelas baixas taxas de erro das DNA polimerases utilizadas na replicação do genoma de um vírus, além da capacidade reversora de certos enzimas, que permite a excisão de nucleotídeos para o emparelhamento. No entanto, algumas famílias de vírus de DNA desafiam este conceito, apresentando alta variabilidade genética.

Para entender esta diferença na taxa de mutação dos vírus de DNA, é importante compreender as suas variadas estruturas de genoma de DNA que os vírus podem apresentar. Diferente dos organismos celulares, que possuem genoma de DNA dupla-fita (ds-double stranded DNA), algumas famílias de vírus, como os *Bacterioidae* e *Parsarioidae*, possuem genomas de ssDNA (single stranded DNA), que pode estar encircularizado ou linearizado, respectivamente. Ainda ~~existem~~ existe um outro tipo de genoma presente na família *Hepadnaviridae*, que apresenta um genoma circular parcialmente em dupla-fita. Estes vírus, por sua vez, apresentam uma estratégia replicativa singular entre os vírus de DNA, que serão exploradas mais a frente.

Deste modo, é possível classificar os vírus de DNA nas seguintes classificações de Baltimore: classe I (dsDNA); classe II (ssDNA); classe VII (DNA parcialmente dupla-fita com transcrição reversa). Os vírus agrupados nos classes I e II, embora sejam bastante diversos do ponto de vista taxonômico, com variantes variadas de genomas, apresentam importantes semelhanças

mm

↗

são em estratégias replicativas. Uma caracterís-
 tica comum a estes vírus é uma clara regula-
 ção temporal da sua expressão gênica. Uma
 vez dentro das células, estes genomas são (to)
 (ta) transcritos de maneira que os genes primá-
 riamente expressos regulam a expressão dos
 genes seguintes numa forma de cascata.
 Desta modo, a fase inicial do ciclo é regida
 por genes que vão regular o ambiente intracelular
 para que, na fase intermediária, os genes
 estruturais a formar o víon sejam expressos,
 na fase tardia, o genoma seja eficientemente
 replicado para a montagem e libertamento de
 partículas infectivas.

D) Uma vez que existem vírus de (gen)
 grandes genomas de dsDNA, como os da família
 Herpesviridae e Poxviridae, com genomas superan-
 do tamanho de 100 kb (kilobases), é possível que essa
 regulação temporal seja ainda mais refinada,
 já que estes vírus possuem expressar fatores de expressão
 além (to) de contarem com promotores que per-
 mitem ainda melhor regulação da expressão
 gênica. Além destes elementos genômicos, estas fa-
 mílias virais apresentam partículas virais com
 estruturas complexas, apresentando uma sub-estru-
 tura denominada tegumento, onde se encontram
 não-sintetizados alguns destes fatores de transcrição
 que, após a entrada na célula, não desencadeiam
 a expressão dos genes imediatamente precoce. Estes
 fatores de expressão, por sua vez, estão incluídos no
 casulo de genes tardios, já que serão compo-
 ntes estruturais do víon.

Como sugido, o tamanho do genomas de DNA, e consequentemente sua capacidade codificante, terão impacto tanto no refinamento da regulação da expressão gênica quanto na dependência de fatores e enzimas do hospedeiro para se replicar. Os herpesvírus, por exemplo, possuem genomas de mais de 100 kb, edificando sua própria DNA pol, que realiza a replicação do seu genoma. Os picovírus e os denominados vírus gigantes de arbovírus codificam, além de uma DNA pol, suas próprias RNA pol responsáveis pela síntese dos mRNAs virais de forma totalmente independente do metabolismo de DNA presente no núcleo celular, o que faz estes vírus estabelecerem a replicação citoplasmática.

Já o vírus com pequenos genomas podem gerar até 2 produtos gênicos, como a proteína de capsídeo e algum gene que estabiliz a replicação do genoma, porém não exatamente na função de polimerizar cópias de DNA. Porém, neste modo, estes vírus tornam-se dependentes da DNA pol celular para replicar seu genomas. Os vírus da classe II (ssDNA) encontram vírus com genomas pequenos, variando de 1-6 kb, o que reduz sua capacidade codificante.

Além disso, ainda que os genomas ssDNA não façam o dogma central da Biologia Molecular (fluxo da informação de DNA → RNA → proteína), seu genomas precisam estar em conformação dsDNA para que sejam transcritos pela RNA pol celular, o que demanda uma etapa

MM

primo de reparo de DNA pelo mecanismo de reparo da célula antes da transcrição e eficientemente da replicação. Esta pode ser uma das etapas que favorece a maior variabilidade genética dos genomas ssDNA em comparação aos genomas de dsDNA.

Os vírus da classe III, por sua vez, contam com uma etapa de transcrição reversa para a síntese de genomas de DNA. Uma vez dentro da célula, o genoma deste vírus é levado ao núcleo celular, onde sofre reparo de forma similar aos vírus da classe II (ssDNA). Desta forma, o genoma viral se estabelece na forma circular de forma episômica. Dependendo da topologia deste genoma, ele pode ser expresso ou encontrar-se de forma silenciada. Quando ocorre expressão gênica, os mRNA são sintetizados pela RNA pol celular, levando à síntese das proteínas virais. Em algum momento, com auxílio de algumas proteínas virais, a RNA pol celular sintetiza uma molécula de RNA que cobre todo o genoma. Este RNA full length é utilizado para a síntese do DNA genômico pela transcriptase reversa codificada pelo vírus. Esta atividade de transcrição reversa ocorre conforme o vírus é amontado. Conforme o capsídeo é formado, a possibilidade de desamplificação cai, levando ao fenômeno de uma fita de DNA parcialmente completa.

O principal representante desta classe III é o vírus da hepatite B (HBV). Este mecanismo de replicação singular é responsável por uma alta taxa de

→

Stabilidade genética e persistência do genoma viral no núcleo celular, o que tem grande impacto no desfecho clínico de infecções e das terapias existentes para hepatite B.

Sendo um vírus a alta dependência do metabolismo nuclear, grande parte dos vírus de DNA que infectam humanos geram impactos no ciclo celular, o que pode desencadear infecções crônicas e, em determinadas situações, pode culminar em eventos oncogênicos.

Os herpesvírus, de forma geral, estabelecem infecções crônicas-latóentes, o que significa que em determinadas situações, o genoma viral encontra-se de forma silenciada no núcleo, ocorrendo pouca ou nenhuma expressão gênica.

A transição entre uma infecção lítica e latente é regulada por uma relação complexa entre genes de latência viral, ativação do sistema imune e modulação epigenética do genoma viral.

A depender do tipo celular infectado, este tipo de infecção crônico-látente também pode ter desfechos distintos. Enquanto os alpha herpes vírus, com HSV-1, 2 e VZV, estabelecem latência em neurônios (células quiescentes), é necessário modular estes neurônios a uma fase pseudo-S do ciclo celular, permitindo a síntese de moléculas relevantes para a síntese de DNA.

Muito já os gamaherpesvírus, como o Epstein-Barr (EBV) e Sarcoma de Kaposi (KSHV) estabelecem la-

Têm-se em células do sistema imune, como linfócitos B, que são células constantemente estimuladas a se dividirem, o que torna a manutenção da latência ainda mais complexa. A herpes vírus é observada uma replicação lisogênica em algumas situações. Neste caso, a célula ao se dividir duplica também o genoma viral sem sintetizar novas partículas. Deste modo, é notado que estes vírus podem desencadear alterações nas células que culminam com o surgimento de neoplasias, como o Sarcoma de Burkitt e o glioma Sarcoma de Kaposi, já que este controla sobre o ciclo celular, modulando vias apoptóticas e anti-tumorais, podendo levar à transformação celular.

No entanto, nem todos os vírus de DNA replicam-se no núcleo, tornando gram infecções crônicas. Este é o caso dos poxírus, que, por conta dos seus grandes genomas, codificam o aparato replicativo necessário para a replicação citoplasmática. Como exemplo para vírus de genoma de DNA, os poxírus apresentam ampla estabilidade genética, o que permitiu a ~~esse~~ crônica erradicação de uma doença humana registrada: a varíola humana. O agente etiológico da varíola, o Smallpox (SPXV), apresenta semelhança antigênica com outros vírus e com os dois de varíola em outros animais. Este vírus relacionado, apesar da semelhança genética e antigênica com o Smallpox (SPXV), são avirulentos em humanos, o que permitiu seu uso como vacina "naturalmente" atenuada e a erradicação do SPXV, abando a sua importância.

de estabelecer hospedando reservatórios não humanos.

No entanto, apesar da baixa taxa evolutiva de dois vírus de dsDNA, recentemente a emergência do MPX, outro parvívus que era classicamente definido como um patógeno zoonótico, desafia conceitos sobre a evolução deste vírus. Os novos surtos estão associados a uma bem medida capacidade de transmissão entre humanos. Esta nova característica pode estar associada a mutações no receptor viral e em fatores de modulação do sistema imune. Estas novas mutações podem estar associadas a atividades mutagênicas de enzimas celulares, como a APOBEC3, impactando na taxa evolutiva de vírus de dsDNA, que deve ser estudada levando em conta não só a taxa de mutação pelo DNA pol, mas também de outros fatores como enzimas celulares.

Em suma, os vírus de DNA apresentam ampla diversidade de estruturas, podendo ser ssDNA ou dsDNA, apresentando diversos tamanhos de genoma, o que impacta substancialmente na dependência do metabolismo (e) nuclear e nos seus estratégias reprodutivas. O entendimento desta interação com hospedeiro e da modulação do ciclo celular permite o desenvolvimento de terapias e medidas de prevenção aos desfechos mais graves e (e) crônicos desta infecção, como as neoplasias.

maria

Tema 6- Antivirais e mecanismo de resistência.

Os antivirais são importante marco no desenvolvimento de estratégia de controle das infecções, demonstrando alto progresso na saúde pública e individual. No entanto, alguns obstáculos para seu sucesso e desenvolvimento ainda adocam os antivirais além de outras doenças em saúde, como câncer e antimicrobianos. O entendimento destes obstáculos pode impulsionar avanços na sua aplicação mais eficaz e abrangente.

O primeiro obstáculo para o sucesso dos antivirais é sua janela de ação. Os antivirais, por definição, são moléculas que, ao interagirem com fatores virais ou do hospedeiro, não inibem uma ou mais etapas de ciclo replicativo viral. Portanto, para que seja efetivo, é preciso que o vírus esteja realizando seu ciclo infeccioso.

Uma vez que a maioria das infecções virais que acometem ~~humanos~~ humanos, como dengue e influenza (por exemplo), são infecções agudas. Muitas vezes, após o diagnóstico laboratorial (seja) ou realizado, a replicação viral decai pela abundância do sistema imune. Ainda que seja relevante reduzir a carga viral independente da resposta imune, a uso de uma antiviral não terá mais eficácia.

Fora conta disso, a maior parte dos antivirais aprovados para uso clínico são usados para infecções crônicas, como HIV-1 e HSV-1. Desta modo, o desenvolvimento de antivirais eficazes para infecções agudas deve ser acompanhado pelo desenvolvimento de métodos diagnósticos rápidos e acessíveis.

O segundo obstáculo ao sucesso dos antivirais é a inter-relação vírus hospedeiro. Dado a

dependência dos vírus ao metabolismo celular, está uma dificuldade em prospectar e desenvolver moléculas com baixa toxicidade ao hospedeiro. No entanto, com o avanço da biologia estrutural de proteínas virais e celulares, aliado ao aprimoramento de análises in silico, permite a antecipação de eventos off-target de moléculas. Estas inovações, em conjunto com ensaios em larga escala utilizando automação, aumentam a produção de moléculas menos citotóxicas.

Já o principal obstáculo para o sucesso dos anticorais consiste no ~~efeito~~ advento de mutações de resistência aos anticorais no genoma viral. Para entender estas mutações e seus mecanismos de ação, é importante entender as classes anticorais disponíveis para uso clínico.


Seguindo os etapas do ciclo replicativo, os principais anticorais a serem abordados são os inibidores de entrada/fusão (no caso de vírus envelopados, como HIV-1). Os inibidores de entrada podem atuar na proteína de superfície viral, como o ecatenirumab, que liga-se à glicoproteína gp120 do HIV-1, e o maraviroc, que liga-se ao co-receptor celular CXCR5, utilizados nos casos RT-TRÁNSICOS de HIV-1. Os anticorpos monoclonais (mAb) podem ser incluídos nesta categoria, já que não neutralizam a proteína de superfície viral, apesar de não serem pequenas moléculas. Além disso, os mAb ainda acoplam sua atividade imunomoduladora à sua

antiv

capacidade multialigante, potencializando sua eficiência. Já existem mAbs aprovados para tratar infecção por Ebola e SARS-CoV-2.

Adicionalmente, podemos abordar os inibidores de liberação ou desmoldamento do genoma viral. O principal exemplo é a amantadina, um bloqueador do canal iônico codificado pelo vírus Influenza A (FluA), que desmoldava a acidificação do endossomo que permite a liberação do nucleocápsido viral no citoplasma.

Já os inibidores de DNA ou RNA pol são os antirretrovirais mais amplos em termos de tipos de nucleotídeo e mecanismo de ação, muito por conta da diversidade de polimerases virais e seus substratos, ou seja RNAPol dependentes de RNA (RdRp), ~~##~~ DNA pol dependentes de RNA ou transcriptase reversa (RT) e a DNA pol dependentes de DNA (denominados aqui somente de DNA pol).

Os principais inibidores ~~##~~ de atividade destas polimerases são os análogos de nucleotídeo/nucleosídeo. Por serem similares aos nucleotídeos comuns, os análogos são assimilados pelas polimerases virais e incorporados à cadeia de DNA ou RNA sendo sintetizados. Deste modo, os análogos podem atuar como terminadores de cadeia, impedindo a incorporação de novos nucleotídeos e interrompendo a síntese, ou ainda podem ser mutagênicos, fazendo paracruços promíscuos com a fita molde, levando à hipermutação e escape do genoma viral. Um ~~##~~ exemplo de terminador de cadeia é o acidoval, usado para infecção herpética, e um análogo mutagênico é o zalcitabina, usado 

atualmente contra SARS-CoV-2.

Outros inibidores de polimerases são os inibidores da RT do HIV-1 são -análogos a nucleotídeos (NNRTI). Estas moléculas ligam-se a sítios alostéricos da RT do HIV-1, culminando com alterações estruturais da enzima que não inibe sua atividade.

Já os inibidores de protease podem atuar em diferentes etapas do ciclo replicativo, a depender do vírus. No HIV-1, por exemplo, inibidores como o Ritonavir, atuam na maturação do vírus, quando a sua protease é ativa. Já os inibidores de protease utilizados contra o vírus da hepatite C (HCV), inibem a clivagem da poliproteína viral em fases mais precoces do este ciclo. Estes inibidores apresentam uma estrutura peptidomimética com molécula estruturalmente semelhante a reconhecidas proteases virais e não celulares, bloqueando o sítio ativo da enzima.

No caso de HIV-1, ainda existem os inibidores da integrase (IN), uma enzima exclusiva do vírus que atua na integração do genoma pro viral ao genoma celular. Antivirais como o Raltegravir são altamente avançados e compõem as linhas terapêuticas mais modernas e seguras na terapia antirretroviral.

Por fim, temos os inibidores de ligação viral. O principal em uso clínico é o oseltamivir (Tamiflu) e seus análogos, utilizados contra influenza. Estas moléculas são análogas ao ácido sialico, substrato da neuraminidase presente na superfície do vírus que, ao ser inibido, mantém o vírus preso ao da superfície da célula.

mm

Os vírus, sobretudo os vírus de DNA, apresentam alta taxa de mutação dos seus polimerases. Além do a isso, eventos de recombinação e rearranjo gênomico (no caso de vírus com genoma segmentado como influenza) impulsionam a emergência de mutações de resistência.

No entanto, é o anticorpo que, além de uma mutação única, ela seja selecionada e confira contagem replicativa na presença do anticorpo. Portanto, os anticorpos são selecionados mutações de resistência, e não seus geradores. Para que esta seleção ocorra, é necessário algum escape replicativo, ou seja, anticorpo que se incapaz de inibir totalmente a replicação viral para oportunizar a emergência de uma mutação de resistência.

Com grande parte, as mutações de resistência encontram-se em baixa frequência no progenitor viral, uma vez que elas apresentam um custo no fitness replicativo viral. No entanto, sob pressão do anticorpo, este custo é compensado, já que as (raras) variantes resistentes terão vantagem em relação às demais naquele contexto, o que favorece o aumento de sua frequência e a consequente falha terapêutica.

As principais mutações de resistência são detectadas nos sítios ativos das enzimas alvo, reduzindo seu tamanho ou sua flexibilidade para se engajar ao substrato. Já no caso de inibidores de entrada, alterações no sítio de ligação ao (receptor) receptor celular podem bloquear esta atividade. Quando existem mecanismos



que foram a base do uso de receptores celulares, ~~que~~ como é o caso do HIV-1 que, sob pressão do ~~antiviral~~ ~~antiviral~~, passa a usar a proteína ~~CD4~~ ~~CD4~~ como receptor de entrada, em detrimento do ~~CD4~~ ~~CD4~~.

Para combater o advento de resistência, terapias combinadas foram desenvolvidas e aprimoradas para aumentar o sucesso terapêutico. Porém, no caso de uma ~~hipo~~ ~~suficiência~~ de um ~~antiviral~~ ~~antiviral~~ permite escape replicativo, com eventual emergência de resistência, outro antiviral da mesma classe ~~deve~~ ~~deve~~ inibir a replicação por outra via. Este regime combinado é a principal forma de sucesso da terapia antirretroviral para HIV-1 e o tratamento para HCV, permitindo melhor qualidade de vida para pessoas economicamente impedidas com HIV-1 e a cura de hepatite C com tratamentos cada vez mais seguros e seguros.

A redução da emergência de resistência no tratamento antirretroviral também está ~~alinhada~~ ~~com~~ a adesão dos pacientes ao tratamento, o que pode ser melhorado com o desenvolvimento de terapias mais seguras e com menos efeitos adversos.

Em conclusão, os antivirais têm grande importância em saúde pública, porém seu desenvolvimento deve estar aliado ao aprimoramento dos testes diagnósticos, redução de custos do seu desenvolvimento, e estabelecimento de linhas terapêuticas que permitam a melhor adesão pelos pacientes de forma segura. ~~Em~~ Em alguns casos, o background genético humano pode afetar na biodisponibilidade e consequente eficácia dos antivirais.

MM



Estudos de ~~farmacocinética~~ farmacocinética
demonstram SNRs humanos associados a maior ou
menor metabolização de determinados antirretrovirais,
o que, além de afetar sua eficácia, pode impactar
nos efeitos adversos do tratamento e no surgi-
mento de resistência antiviral. Deste modo,
terapias personalizadas também devem levar em
conta a absorção e o clearance destes fármacos,
a fim de obter concentrações ótimas nos tecidos
desejados.

Temas 9 - Genética e Evolução dos vírus emergentes e reemergentes.

Os vírus são ubíquos na natureza, sendo capazes de infectar qualquer ser vivo em virtualmente qualquer ecossistema. Independentemente da discussão se vírus são vivos ou não, sua informação genética é passível de seleção natural e sua variabilidade está associada à biodiversidade dos seres vivos por eles infectados.

Diferente do organismo celular, os vírus podem armazenar sua informação genética em DNA ou RNA, a depender da família viral em análise. Dele mais, diversas estratégias reprodutivas foram selecionadas ao longo da evolução, o que culminou em diferentes formas e taxas de geração de variabilidade genética viral.

Os vírus de genoma de RNA, por conta do seu modo de replicação, apresentam maiores taxas evolutivas que os vírus de DNA de mesma ordem. Por conta disto, vírus de RNA seriam os principais componentes da virofauna de humanos e outros animais, aliado a esta alta taxa evolutiva, é esperado que a maior parte dos vírus emergentes na população humana seja de vírus de RNA, como é o caso do recente SARS-CoV-2, Ebola e mais recorrentemente, o Influenza.

Deste modo, os vírus de RNA ~~estão~~ estão mais suscetíveis aos eventos de spill over, ou seja, de salto inter-hospedeiros, diferentemente dos vírus de



→ de DNA, que geralmente se dividem com seus hospedeiros, podendo circular por milhões a milhões de anos em um mesmo hospedeiro. A título de comparação, a emergência de patógenos genéticos de RNA pode se desenvolver em meses.

Isso se dá pelo fato de erro das polimerases responsáveis por replicar estes genomas, principalmente a RdRp e as RTs. Estas enzimas estão suscetíveis à alta incorporação de nucleotídeos de pareamento errôneo. Além disso, elas não contam com mecanismo de revisão, diferente das DNApol, gerando taxas de erro entre 10^{-3} a 10^{-5} por incorporação de erro por μ base por ciclo, em comparação com as DNApol, que podem ter taxas abaixo de 10^{-8} .

Além das taxas de erro das polimerases, outro mecanismo de instabilidade genética são os eventos de ~~erro~~ recombinação por troca de fita molde. Ou seja, ~~em~~ em eventos de co-infecção por vírus relacionados, porém geneticamente não idênticos, é possível que a polimerase, ao replicar um genoma, saltar de fita molde, gerando uma nova fita que contém parcialmente a informação de dois genomas.

Em vírus de genoma segmentado, além dos dois mecanismos descritos de erro e recombinação pela polimerase, existe o fenômeno de rearranjo gênico, onde na co-infecção de vírus relacionados é possível que, durante a montagem das partículas, um novo sítion (contê) contenha segmentos rearran-

→

→ Jatos de dois vírus original. Este fenômeno ⁽¹⁸⁾ é especialmente relevante no contexto de influenza, um vírus de genoma de ssRNA (-) de oito segmentos, no qual espécies genéticas podem se reorganizar e passar a infectar novos hospedeiros imunologicamente virgens, num processo chamado "antigenic shift".

Assim como relação ao influenza, o evento de antigenic shift pode ser acompanhado do antigenic drift, onde mutações pontuais nos genes imunogênicos, como a hemaglutinina, podem levar à evasão do reconhecimento da resposta humoral, o que demanda troca de imunógeno utilizado nos vacinas contra influenza a cada temporada de infecção.

Este evento de variabilidade genética está associado à mudanças climáticas, deslocações de continentes e mudanças na interação de humanos com animais, tanto silvestres quanto domésticos, e favorece à emergência de novos patógenos virais. Deste modo, a pergunta sobre novas epidemias é "quando".

Alado ao mecanismo de variabilidade genética, os vírus geram grandes populações durante seu ciclo, e com as altas taxas de erro das polimerases, os vírus evoluem na forma de quasispécies, ou seja, cada genoma sintetizado é ~~distinto~~ distinto em um ponto mesmo com anticodons. Deste modo, os vírus de genoma de RNA principalmente evoluem numa escala de tempo muito curta, podendo ser acompanhada em "tempo real", tornando os vírus ótimos modelos para MMU estudos evolutivos.

É importante salientar que nem todas as mutações alteram o fitness replicativo viral ou seu fenótipo. No entanto, grande parte das mutações são deletórias e acabam se perdendo por seleção purificadora. Além disso a variabilidade genética também é reduzida por gargalos evolutivos, que estão principalmente associados à transmissão de novos vírus e ao tamanho de inoculo a ser transmitido, eliminando-se do pool genético de vírus.

Só pode ser amplificado pela infecção pelo HIV-1. Enquanto que, na transmissão sexual a nova infecção pode ser desencadeada por uma partícula viral, na transmissão sanguínea, o inoculo viral pode ser bem maior e, consequentemente a diversidade genética viral também.

Estes desenvolvimentos tiveram grande impacto como aprimoramento de técnicas de sequenciamento em larga escala e métodos computacionais mais robustos capazes de lidar com grandes quantidades de dados. Estas técnicas, junto a vigilância genômica em humanos e animais, além de ensaios funcionais poderão auxiliar na prevenção de novas epidemias, permitirão o desenvolvimento de intervenções mais inovadoras e tecnológicas, com o desenvolvimento de vacinas e terapias mais abrangentes.

mm