



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: 452754

6. Antivirais

O tratamento de infecções virais utilizando fármacos é dificultado pela característica dos vírus de serem patógenos intracelulares obrigatórios. Um fármaco antiviral ideal deve ser capaz de inibir completamente a replicação viral de forma seletiva, sem apresentar riscos às células sadias, não deve interferir com a resposta imunológica, deve ser hidrossolúvel, deve ser quimicamente e termicamente estável.

Antivirais podem apresentar atividade em diversas etapas do ciclo replicativo viral:

- 1) Podem inativar diretamente partículas virais no meio extracelular (efeito virucida)
- 2) Podem ~~interferir~~ interferir com o processo de adsorção
- 3) Podem impedir o processo de penetração da partícula viral na célula
- 4) Podem interferir com a transcrição e replicação
- 5) Podem impedir a síntese de proteínas virais (tradução)
- 6) Podem interferir com o processo de ~~montagem~~ montagem da partícula viral
- 7) Podem interferir com a saída da partícula

②

da célula.

Exemplos de antivirais

• Anti-influenza:

- Amantadina: uso profilático. Inibidor de canais de prótons formados pela proteína M2 do Influenza A. Impede a acidificação do endossoma que é fundamental para as mudanças conformacionais das proteínas de superfície da partícula viral que vão atuar na penetração desta no citoplasma.

- Oseltamivir (Tamiflu): Análogo de ácido siálico. se liga à neuraminidase e impede a clivagem da hemaglutinina durante a liberação das partículas virais. Esse processo resulta na agregação das dessas partículas na superfície celular sem que elas sejam liberadas.

• Anti-RSV:

- Ribavirina: Análogo da guanidina. Inibe a replicação de DNA e impede a aplicação de cap no RNA viral. Reduz a disponibilidade de guanina pela inibição da enzima monofosfato desidrogenase.

• Anti-herpesvírus:

- Aciclovir e Valaciclovir: O ~~análogo~~ aciclovir é um análogo da guanosina. Este fármaco é praticamente inativo por se encontrar em sua forma inativa. A sua ativação só ocorre ~~na~~ ao ser fosforilado por uma proteína viral, a timidina-quinase que só vai estar presente em células infectadas. Ao ser ativado este será ~~incorporado~~ incorporado na cadeia de DNA que está sendo sintetizada atuando como um ~~terminado~~ terminador de cadeia. Além disso o aciclovir se liga de forma irreversível a DNA polimerase, inutilizando

a enzima. A resistência ao aciclovir pode ocorrer com estirpes que não expressam a timidina-cinase ou que possuem uma timidina-cinase seletiva, capaz de não fosforilar o aciclovir.

O valaciclovir é uma pró-droga do aciclovir e possui o mesmo mecanismo de ação. No organismo este é convertido em aciclovir para realizar a sua atividade e possui uma maior biodisponibilidade.

- Ganciclovir: É um análogo de nucleotídeos e por este motivo, já se encontra em sua forma ativa, atuando como um terminador de cadeia. Esta característica lhe confere maior citotoxicidade. É usado no tratamento de infecções pelo CMV e estirpes de HHV resistentes ao aciclovir, uma vez que este não precisa ser fosforilado pela timidina-cinase para ser ativado.

• Anti-HIV:

- AZT: Inibido por competição da ~~transcriptase~~ transcriptase reversa. Atua como um terminador de cadeia, inibindo a síntese do DNA pró-viral. A resistência pode ocorrer pela expressão de transcriptases reversas seletivas.

Para impedir o surgimento de resistência, a terapia anti-retroviral utiliza a combinação de múltiplos fármacos como é o caso da combinação de AZT e Zalcitabina, ambos terminadores de cadeia, que atuam de forma sinérgica, interrompendo a síntese de DNA.

• Terapia com interferon: O interferon é produzido em diversas células em resposta a infecções virais. Ele atua ao induzir células vizinhas a entrar no

(14)

estado antiviral, que é caracterizado pela ^{inibição} ~~redução~~ da síntese de proteínas, interrompendo a produção de proteínas virais.

✍

4. Replicação de vírus com genoma de DNA

Os vírus de DNA são divididos em 3 classes de acordo com as suas estratégias de replicação:

- Classe I: Vírus de DNA dupla fita (ex: Adenovírus, ~~poxvírus~~ poxvírus, herpesvírus)
- Classe II: Vírus de DNA fita simples (ex: Parvovírus)
- Classe VII: Vírus de DNA fita dupla incompleto com intermediário de RNA (hepadnavírus). Estes vírus possuem uma etapa de transcrição reversa em seu ciclo replicativo apesar de sua estratégia de replicação ser semelhante aos vírus da ~~II~~ Classe I.

Os vírus com genoma de DNA necessitam da ~~maquinaria~~ maquinaria de transcrição (exceto poxvírus) e tradução celular, e por este motivo eles devem possuir fatores de transcrição e tradução semelhantes ao da célula hospedeira. Com exceção das famílias Astroviridae, Yodoviridae e Poxviridae, todos os vírus com genoma de DNA realizam a sua replicação no núcleo. Pode-se destacar duas etapas no ciclo replicativo:

- Fase pré-replicativa: Onde a transcrição dos genes iniciais responsáveis pelas proteínas não-estruturais que possuem diversas funções como fatores de ~~trans~~ transcrição dos genes tardios (intermediários em herpesvírus e poxvírus), inibição de vias de resposta antiviral, fatores de sinalização da replicação e até mesmo a própria DNA polimerase.

- Fase replicativa: Com o acúmulo das proteínas não-estruturais dos genes iniciais, inicia-se a transcrição dos genes tardios (estruturais) e replicação do DNA.

⑥

Características das famílias Parvoviridae, Poliomaviridae e Papillomaviridae

Para que ocorra a replicação os vírus dessas famílias precisam que a célula esteja na fase S, pois estes vírus utilizam a maquinaria celular de replicação de DNA. No caso dos Parvovírus, eles precisam esperar a célula entrar de forma espontânea na fase S, enquanto que os poliomavírus e papillomavírus são capazes de induzir a entrada da célula na fase S pela inibição de genes supressores de tumor.

• Ao chegar no núcleo o genoma de fita simples dos ~~Parvovírus~~ parvovírus é reparado e a fita complementar é sintetizada na forma de dupla fita, o genoma viral pode ser transcrito em RNA m e traduzido em proteínas iniciais que atuam como fatores de transcrição dos genes tardios estruturais.

Características das famílias Adenoviridae, Herpesviridae e Poxviridae

Devido a maior capacidade codificante do genoma dessas famílias, estes vírus são capazes de modular diversas funções celulares, como vias de resposta antiviral, inibição da tradução de RNA m celular para favorecer RNA m viral, fatores de transcrição e sequências potencializadoras de transcrição etc.

Vírus da família herpesviridae trazem no tegumento de sua partícula viral fatores de iniciação da transcrição que são fundamentais para a transcrição dos genes iniciais. Essas proteínas do tegumento são direcionadas ao núcleo após a penetração do nucleocápside no citoplasma.

A expressão dos genes iniciais vai regular a expressão dos genes intermediários, responsáveis pela replicação do genoma viral. As altas taxas de expressão dos genes iniciais e intermediários ~~vão~~ vão induzir a expressão dos genes tardios, responsáveis pelas proteínas estruturais.

Os poliovírus realizam a sua replicação do genoma no citoplasma e trazem em sua ~~partícula~~ partícula viral suas transcriptases, necessitando portanto da maquinaria de tradução celular.

Os adenovírus são capazes de expressar genes responsáveis pela inibição das vias de resposta por interferon.

Características da família Hepadnaviridae

Uma vez que o genoma viral chega no núcleo celular, a dupla fita incompleta é reparada e a dupla fita agora completa é circularizada, se tornando ~~transcrita~~ transcrita ~~transcrita~~ transcritamente ativa. RNAs de diversos tamanhos são transcritos e traduzidos em proteínas virais. Um desses RNAs é chamado de RNA pré-genômico. O acúmulo de proteínas virais e RNA pré-genômico no citoplasma leva ao empacotamento desse RNA. Neste microambiente, ocorre a transcrição reversa do RNA pré-genômico em DNA fita dupla incompleta.

9. Genética e evolução de vírus emergentes e reemergentes

A evolução dos vírus se baseia em alguns conceitos importantes:

- População viral: A evolução dos vírus ocorre no âmbito de ~~população~~ população e não de indivíduos devido a ~~a~~ erros durante a replicação do genoma, formando uma ~~população~~ população geneticamente ~~diversa~~ diversa. ~~Populações diferentes podem~~
- Quasispécies: Quando uma população viral possui indivíduos ~~genéticos~~ com acúmulo de mutações distintas entre si tais indivíduos são denominados de quasispécies.
- Fitness: Pressões seletivas podem afetar populações virais de maneiras diferentes. Quasispécies que apresentam mutações neutras, podem não resistir a essa pressão seletiva e será eliminada. Porém se existir uma quasispécie com características que lhe conferem vantagens diante dessas novas condições, tais características vão ser selecionadas nessa população, reduzindo a variabilidade genética.
- Drift: O acúmulo de mutações pontuais é fundamental para a evolução. Esse acúmulo é determinado pela taxa de erro durante a replicação do genoma. Vírus de RNA possuem uma taxa de erro maior do que vírus de DNA por não possuírem um sistema de ~~reparo~~ reparo. Por este motivo vírus de RNA evoluem mais rápido que vírus de DNA. Porém é importante ressaltar que a taxa de erro não deve ser tão alta ao ponto de comprometer a informação do genoma e causando mutações deletérias.

9

• ~~Recombination~~ Shift: Alguns vírus são capazes de realizar recombinação ou reagrupamento de segmentos genômicos no caso dos vírus segmentados.

A velocidade de evolução também pode ser afetada por fatores externos, como a forma de transmissão ou interação com o hospedeiro. Vírus transmitidos por vetores artrópodes costumam ser associados a vírus emergentes devido a maior facilidade de transmissão quando comparados a vírus sexualmente transmitidos por exemplo. Além disso o maior acesso a hospedeiros vai levar ~~mais~~ a mais eventos de replicação, resultando na maior probabilidade de acúmulo de erros.

A interação com o sistema ~~imune~~ imunológico do hospedeiro também é um fator que leva a evolução da população viral devido a pressão seletiva exercida na mesma. Um exemplo dessa interação ~~que~~ ocorre durante a emergência de Zika causando microcefalia no nordeste do Brasil. Tal fenômeno ~~que~~ não tinha sido descrito anteriormente e pode ter acontecido devido ao vírus ter encontrado uma ~~grande~~ grande população suscetível à infecção ~~que~~ não possuiu resposta imunológica prévia ao vírus. Outro exemplo foi a pandemia de SARS-COV-2: ~~uma~~ ~~mutação~~ ~~na~~ ~~proteína~~ ~~spike~~ ~~do~~ ~~SARS-COV-2~~ ~~que~~ ~~foram~~ ~~responsáveis~~ ~~pelos~~ ~~aumento~~ ~~de~~ ~~sua~~ ~~capacidade~~ ~~de~~ ~~transmissão~~, favorecendo o surgimento de novas variantes.