



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: 992105

1) Antivirais e Resistência

Página 1

Antivirais são definidos como uma classe de fármacos que atuam restringindo a multiplicação produtiva de vírus no organismo do hospedeiro. Os antivirais podem atuar em diferentes etapas do ciclo de multiplicação de um vírus ou atuar modulando biomoléculas do hospedeiro que irão desencadear o efeito antiviral.

O ciclo de multiplicação clássico dos vírus envolve as seguinte etapas: (1) ligação de proteínas de superfície da célula hospedeira com proteínas do capsídeo viral; (2) Penetração da partícula viral; (3) liberação do material genético no citoplasma da célula hospedeira; (4) Replicação do material genético; (5) Produção das proteínas não-estruturais; (6) montagem das partículas virais e maturação; (7) Brotamento das partículas para liberação no meio extra celular.

Alguns antivirais atuam impedindo a ligação entre proteínas virais e proteínas da superfície da célula hospedeira. São exemplos clássicos as imunoglobulinas. Várias moléculas atuam impedindo a endocitose da partícula viral, tais como

peptídeos e moléculas como a dioxigenina, que in vitro exerce efeito antitumoral para uma série de vírus de RNA. Entre os antitumorais que atuam bloqueando a replicação do material genético destacam-se os análogos de nucleosídeos. Os análogos de nucleosídeos tais como o Zalcitabina, Didanosina e Ribavirina eles são incorporados nos extremos 3'-OH do material genético durante o processo de replicação. Ao competirem com os nucleosídeos trifosfatados, ao se incorporar a fita eles bloqueiam a atividade dos polimerases. Entretanto, devido a baixa seletividade a polimerases virais, estes análogos de nucleosídeos podem inibir a replicação do material genético das células hospedeiras em alguns casos, causando efeitos tóxicos. Em doses consideradas seguras, os análogos de nucleosídeos reduzem significativamente os títulos virais tanto in vitro quanto in vivo.

Os antitumorais podem atuar inibindo a atividade de proteínas não-estruturais que são (~~transcritas~~) produzidas a partir do mRNA viral. (~~Os antitumorais~~) Os membros da família Orthoflavivirina no vírus de RNA fita uma proteína que resulta no tradução de uma poliproteína que é processada em proteínas não-estruturais tais como NS1, NS2-NS3, NS4 e NS5. Estas proteínas não-estruturais são indispensáveis para a multiplicação viral.

Farmacos que atuam inibindo a atividade destas proteínas não-estruturais representam moléculas promissoras e específicas para a interrupção da quinotipagem in vitro.

Por fim, antivirais podem atuar bloqueando etapas tardias do ciclo de multiplicação do vírus na célula hospedeira. Deste modo, estes agentes ~~podem~~ ^{podem} interferir no processo de maturação da partícula viral recém-produzida; impedem as modificações pós-tradução mais das proteínas estruturais sendo crucial para a maturação da partícula.

Alguns antivirais podem atuar modulando a célula hospedeira criando um ambiente que desfavorece a (~~ou~~) multiplicação viral. Diversos vírus ao infectar a célula hospedeira eles subvertem a resposta imune, ativam vias de sinalização tais com a via da PI3Kíase. A ativação da via da PI3Kíase favorece a multiplicação de vírus como o DENV e ZIKV, por meio da inibição da morte celular. Deste modo, o uso de inibidores da sinalização orquestrada pela proteína PI3K resulta em infecções virais de maior produtividade.

Entretanto, o uso de antivirais está associado a ocorrência de resistência. Os genomas virais se replicam muito rápido e esse aspecto está atrelado a uma alta prevalência de ocorrência de mutações. Essas mutações elas refletem em alterações na sequência de aminoácidos das proteínas virais alterando a interação entre viral e o alvo molecular. Essas alterações em muitos casos tem a afinidade pelo antiviral significativamente reduzida, comprometendo o efeito farmacológico.

2) Replicação de vírus de DNA.

Os vírus de DNA compreendem diversas famílias virais com genoma de fita simples ou fita dupla. Além disso, os vírus de DNA possuem seu genoma na conformação circular ou linear.

Para o estabelecimento de uma ~~alta~~ multiplicação produtiva, os vírus utilizam diversos aspectos da maquinaria celular hospedeira. A replicação do genoma é uma etapa crucial para a geração da prole viral. Os vírus utilizam enzimas, desoxirribonucleotídeos trifosfatos, sais minerais tais como o Mg^{2+} e energia na forma de ATP/NADH e de compartimentos celulares específicos para replicar o seu genoma.

A replicação de vírus de DNA ocorre no núcleo da célula hospedeira, com exceção para os vírus da família Poxviridae, que replicam no citoplasma da célula hospedeira.

Para que o processo de replicação ocorra de maneira correta, existem origens de replicação espalhadas por toda a extensão do genoma viral, estas são chamadas de terminações de replicação. Estas regiões representam sequências de nucleotídeos que possuem significante afinidade para enzimas que catalisam a polimerização do DNA: as polimerases.

De modo geral, tanto as DNA polimerases do hospedeiro quanto as DNA polimerases virais requerem pequenos fragmentos de nucleotídeos com molde para iniciar a síntese de DNA.

Em comparação com a replicação de vírus de RNA, a replicação de vírus de DNA é mais lenta e menos susceptível ao surgimento de mutações. A replicação de vírus de DNA atinge uma velocidade ótima após a produção em vírus adequados de proteínas virais que exercem papel auxílios no processo de replicação do DNA.

Atinge-se as concentrações adequadas de proteínas virais iniciam para a replicação sobre a primeira etapa do processo que consiste na formação da forquilha de replicação. A forquilha de replicação se forma próximo ao sítio de origem de replicação. A forquilha consiste na abertura da fita dupla de DNA, reduzindo a tensão da molécula e ~~favorecendo~~ favorecendo a ação das polimerases. A DNA polimerase atua com o sítio de origem e atua recebendo moldes para que polimerize o DNA, alongando a cadeia a partir de extremidades com grupos hidroxila livre. Após ao carbono 3'.

O processo de replicação de vírus de DNA é semiconservativo assim como ocorre na replicação do DNA da célula hospedeira.

3) Carcinoma de vírus envelopados e reenvoltos.

Grande parte dos vírus envelopados e reenvoltos associados a epidemias e pandemias nos últimos anos tem sido ocasionados por vírus de RNA. Entre estes principais vírus podemos destacar o SARS-COV-2, Dengue, Zika e vírus da Febre Amarela.

Os vírus de RNA se replicam de maneira muito rápida quando comparada aos vírus de DNA. Consequentemente esses vírus apresentam uma alta taxa de ocorrência de mutações. Grande parte destas mutações representam alterações sinônimas na estrutura primária das proteínas virais. Entretanto, algumas mutações que alteram significativamente a sequência de aminoácidos de proteínas virais, modulando aspectos biológicos da interação vírus-hospedeiro tais como o escape da resposta imune e a redução da eficiência de vacinas e tratamentos antivirais. Além disso, essas mutações ~~estão~~ contribuem para o processo de evolução viral favorecendo o surgimento de novas variantes. Esse fenômeno ficou claro durante o curso da pandemia da COVID-19.

~~(O que ocorre)~~

Os membros da família Coronaviridae apresentam genoma de RNA fita simples positiva, que é liberado no citoplasma da célula hospedeira. Esse RNA viral passa pelo processo de replicação utilizando a maquinaria da célula hospedeira e de proteínas virais de um

inativizados. As altas taxas de replicação dos betacoronavírus elevam drasticamente as frequências de mutações. Em estudos publicados durante a pandemia, o monitoramento genômico de isolados de SARS-CoV-2 indicaram altas taxas de alteração na estrutura da proteína Spike (S). Grande parte destas mutações afetaram a estrutura da proteína S, aumentando a afinidade do domínio RBD (do inglês, Receptor Binding Domain) com a proteína de superfície celular ACE-2, fundamental para a infecção do coronavírus SARS-CoV-2. Além disso, essas mutações contribuem para a ~~redução~~ redução da afinidade de anticorpos neutralizantes pelos antígenos virais, proporcionando uma queda na resposta vacinal.

Nas grandes epidemias causadas por arbovírus (vírus que são transmitidos por artrópodos) a instabilidade genômica é um fator crucial para a emergência e re-emergência destas infecções. A Febre Amarela é uma doença causada pelo vírus da febre amarela (YFV, do inglês yellow fever virus). ~~Existem~~ Há décadas a vacina é disponibilizada pelo Sistema Único de Saúde Brasileiro (SUS) e apresenta alta eficácia. No ano de 2018, houve um aumento nos casos de Febre Amarela no Sudeste Brasileiro. O YFV é um vírus de RNA altamente receptivo a mutações. Em primatas, sobretudo macacos, eles são detectados com alta frequência em áreas urbanas. Estudos de monitoramento têm revelado uma alta taxa de variação de fidelidade genética entre os isolados. Estes resultados têm preocupado a comunidade científica que a alta taxa de mutação

modelos de maior escopo da resposta vacinal.

Neste contexto, estudos de monitoramento genômico são extremamente necessários. No cenário da Febre Amarela, após de existir uma vacina eficaz, o escape da resposta imune representa um problema de saúde pública, visto que a taxa de mortalidade da infecção em indivíduos não vacinados é de pelo menos 30% de acordo com a Organização Mundial da Saúde. Dessa maneira, são necessários o desenvolvimento de plataformas pré-clínicas de modelos de infecção para compreender o efeito de mutações na patogênese de víruses emergentes e re-emergentes. Com o estabelecimento de tais plataformas, será possível identificar novas abordagens terapêuticas e avaliar o potencial emrogênico de novas vacinas, além de ~~contar~~ para proteção contra variantes em víruses.