

Patogênese Viral

BMM400

Paolo Zanotto

2020

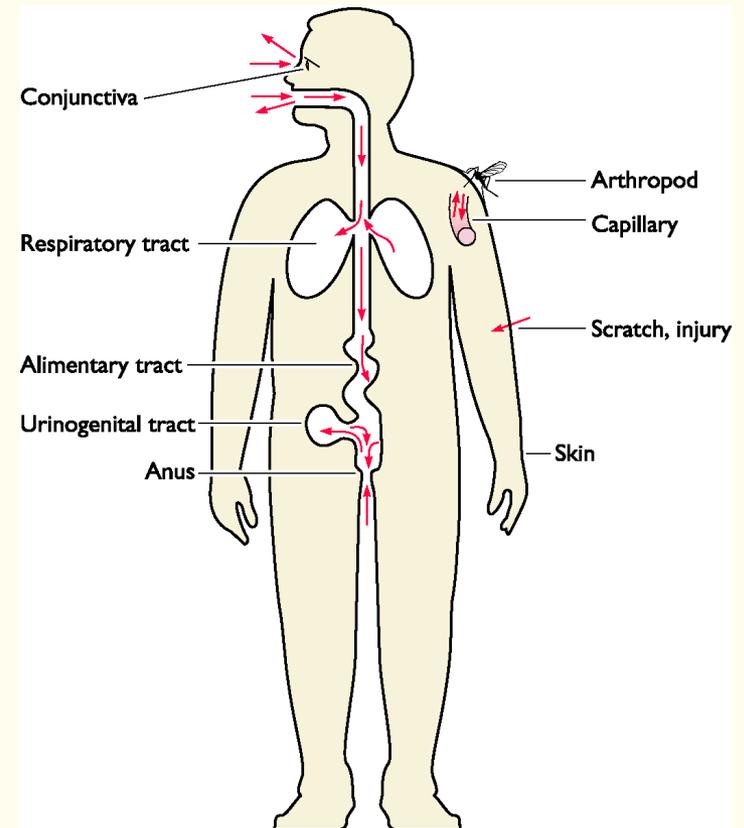
Entrada de vírus

Trato respiratório

Trato digestório

Trato circulatório

Ferimentos

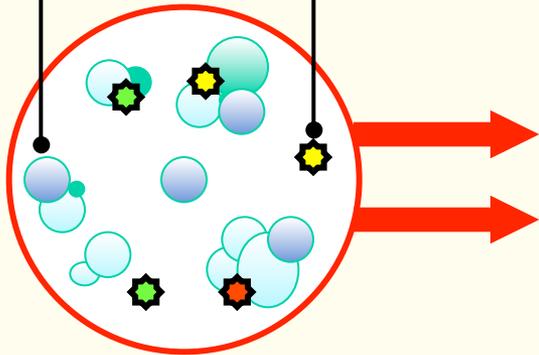


TROPISMO

Rota de infecção dos vírus respiratórios

gotículas de saliva
ou secreção nasal

+ vírus



Superfícies contaminadas



Fossas nasais

Cavidade bucal

Faringe

Laringe

Traquéia

Pleura

Brônquios

Alvéolos

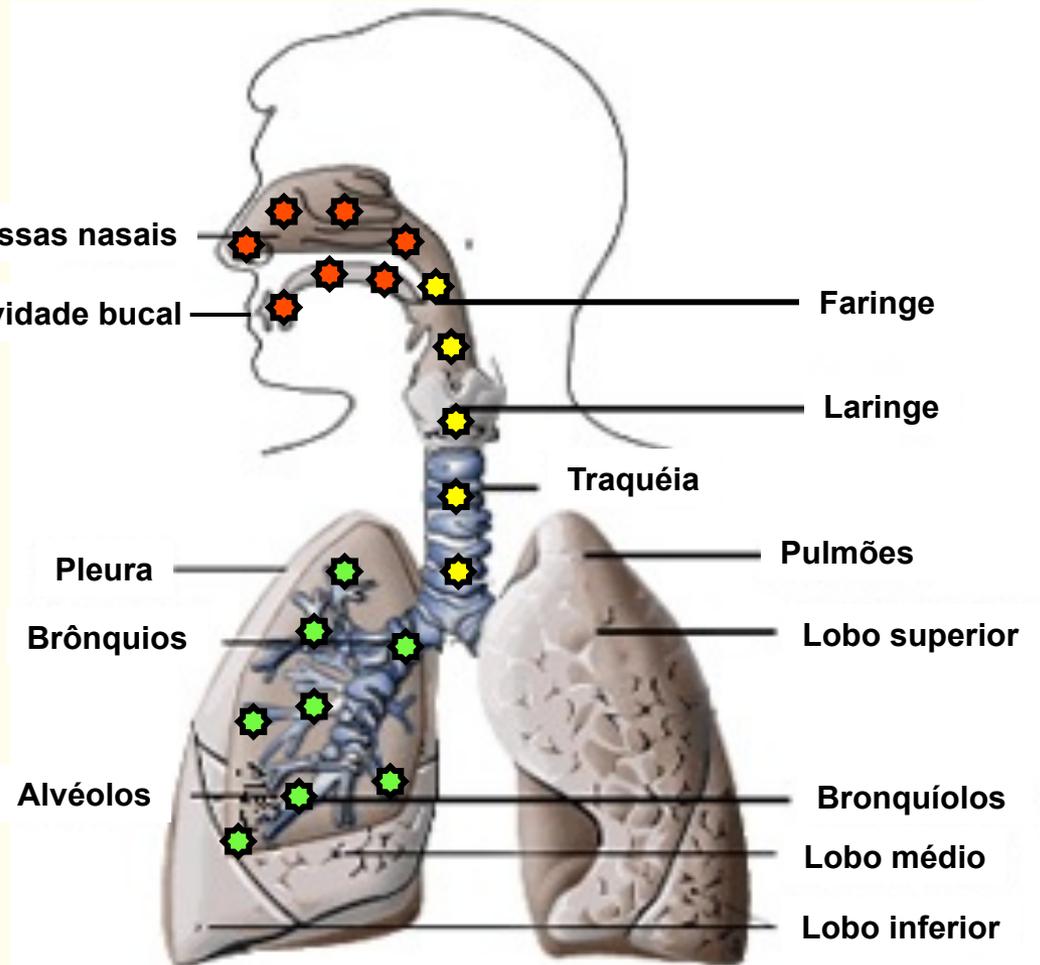
Pulmões

Lobo superior

Bronquíolos

Lobo médio

Lobo inferior



Disseminação viral

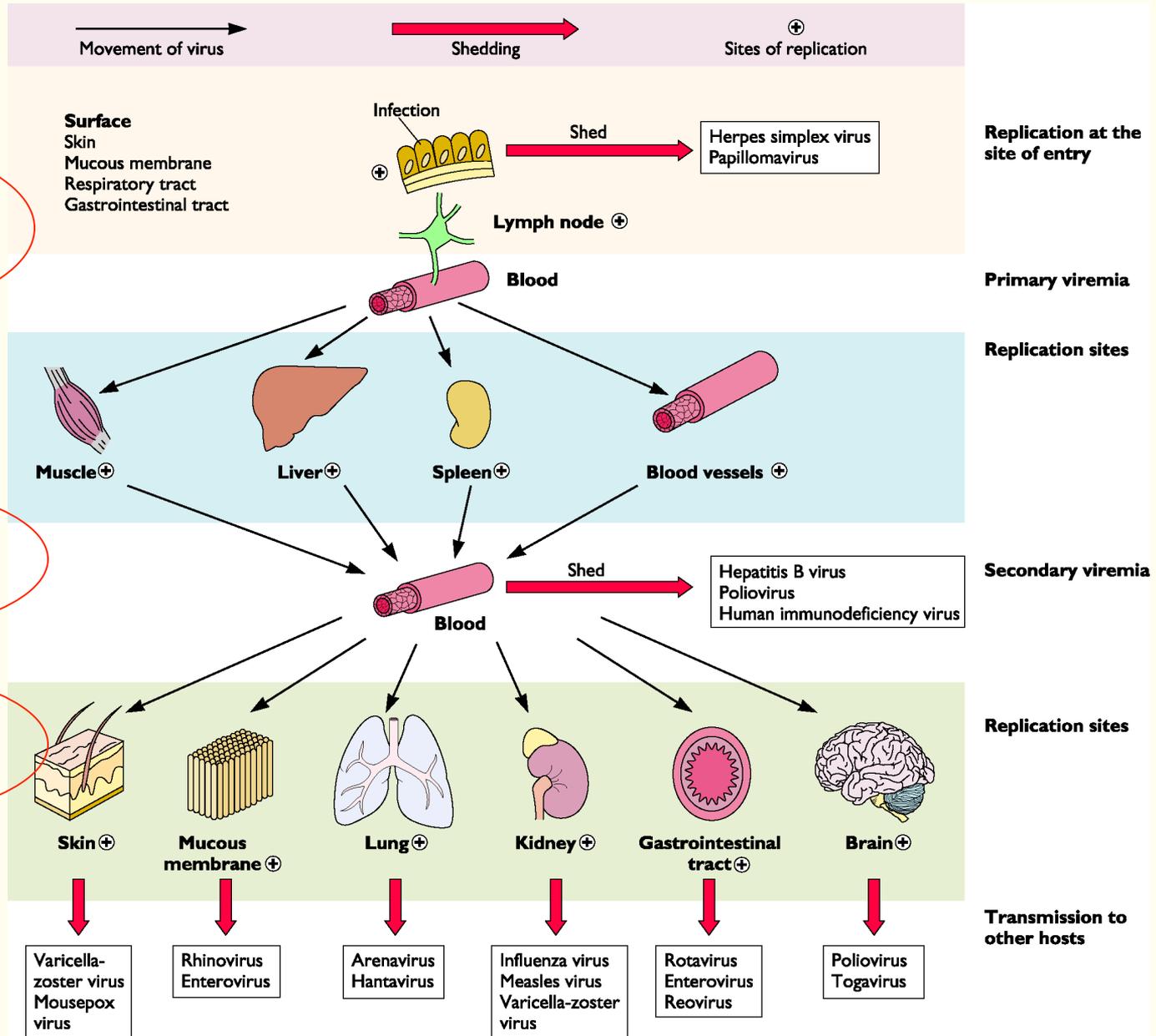
- A infecção pode ser localizada ou sistêmica.

- **Sítio primário de replicação - junto à porta de entrada**

- Passagem para o sistema linfático, amplificação.

- **Passagem para o sangue - viremia**

- **Sítio secundário de multiplicação - órgãos alvo ou sistêmica, vários órgãos envolvidos**



From Flint et al Principles of Virology ASM Press

Disseminação viral

- **Presença de vírus no sangue = viremia**
 - Vírus livres no soro ou dentro de linfócitos.
 - Os vírus passam do epitélio para o sangue via sistema linfático.
-
- **Presença do vírus na urina = Viruria**
 - Há também presença do vírus na saliva lágrimas e sêmem

PATOGÊNESE VIRAL

A relação infecção – doença vai depender:

- do tipo de vírus
- da espécie viral
- do hospedeiro infectado
- da via de infecção
- da imunidade do hospedeiro

PADRÕES DE INFECÇÃO VIRAL

VIRULÊNCIA

É a capacidade relativa de um vírus causar doença.

Existem diferentes tipos:

- Morte rápida
- Falência de órgãos
- Indução de tumores

Em geral, está associada à capacidade replicativa do vírus. No entanto, fatores como tropismo e a resposta do hospedeiro são importantes.

Alguns danos celulares ou teciduais causados por vírus

- Morte celular por lise ou apoptose
- Fusão de células - formação de sincícios
- Bloqueio da síntese de proteínas celulares, do transporte pelas membranas
- Despolimerização do citoesqueleto
- Interrupção do ciclo mitótico
- Transformação celular - proliferação celular

Patogênese viral

Destruição de tecidos

Indução e secreção de citocinas inflamatórias

Disfunção celular

Efeito parâcrino

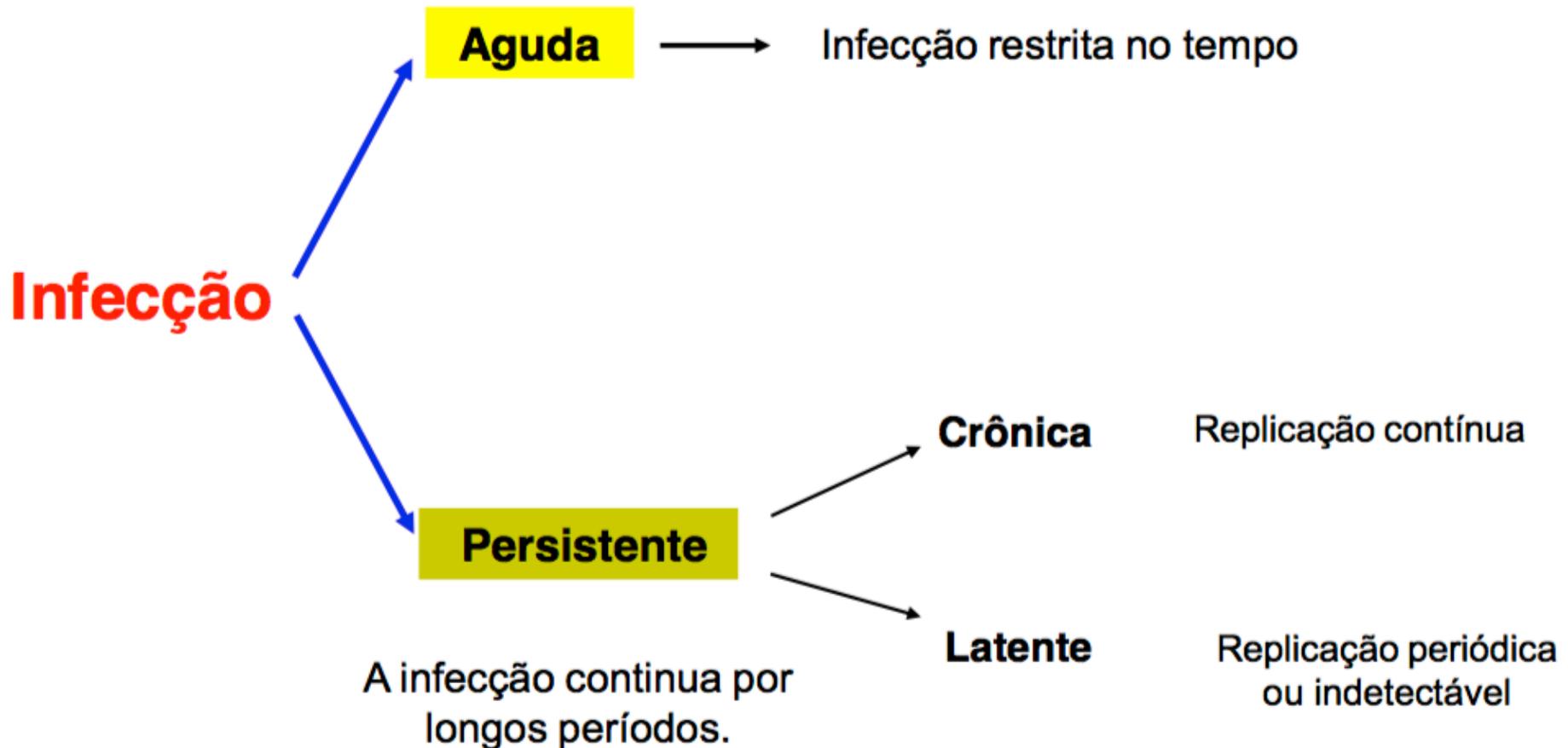
Indução de tumores

Definir em termos moleculares a diferença entre infecção e doença

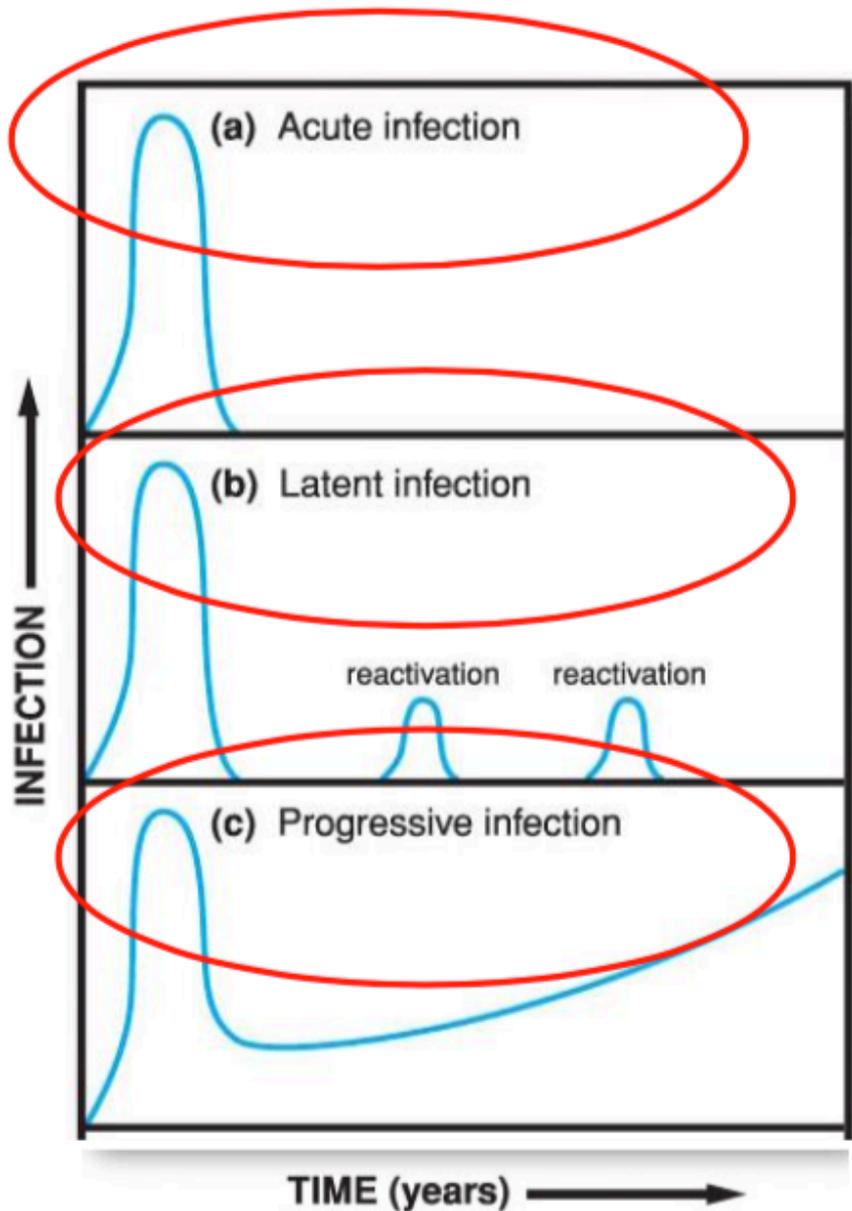
PADRÕES DE INFECÇÃO VIRAL

PADRÕES DE INFECÇÃO VIRAL

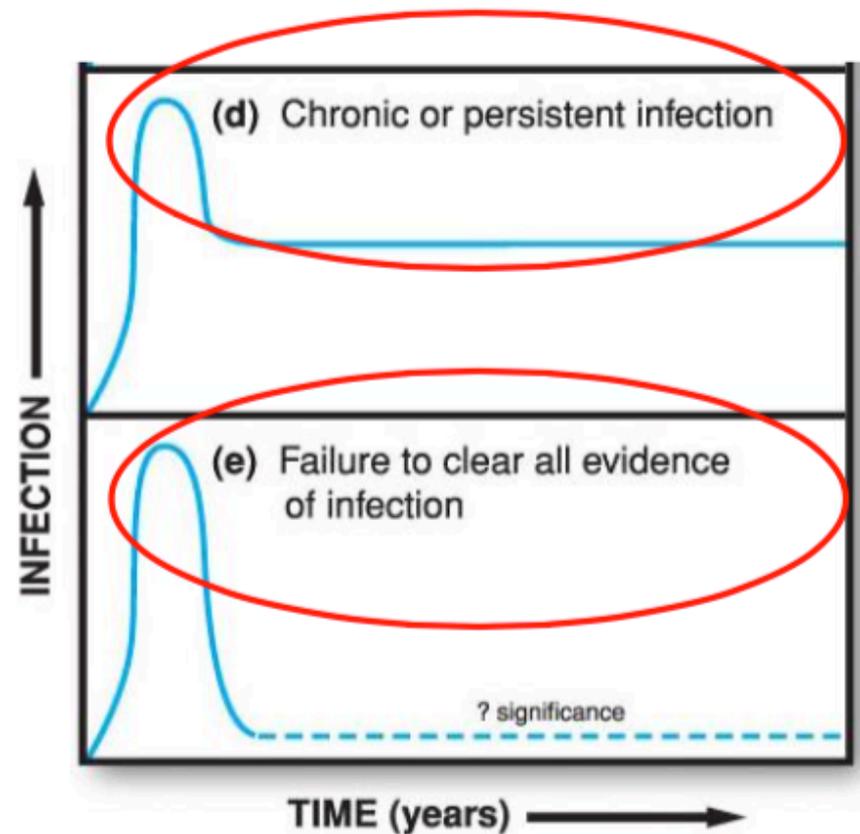
Infecção - mecanismo pelo qual o vírus introduz seu material genético na célula.



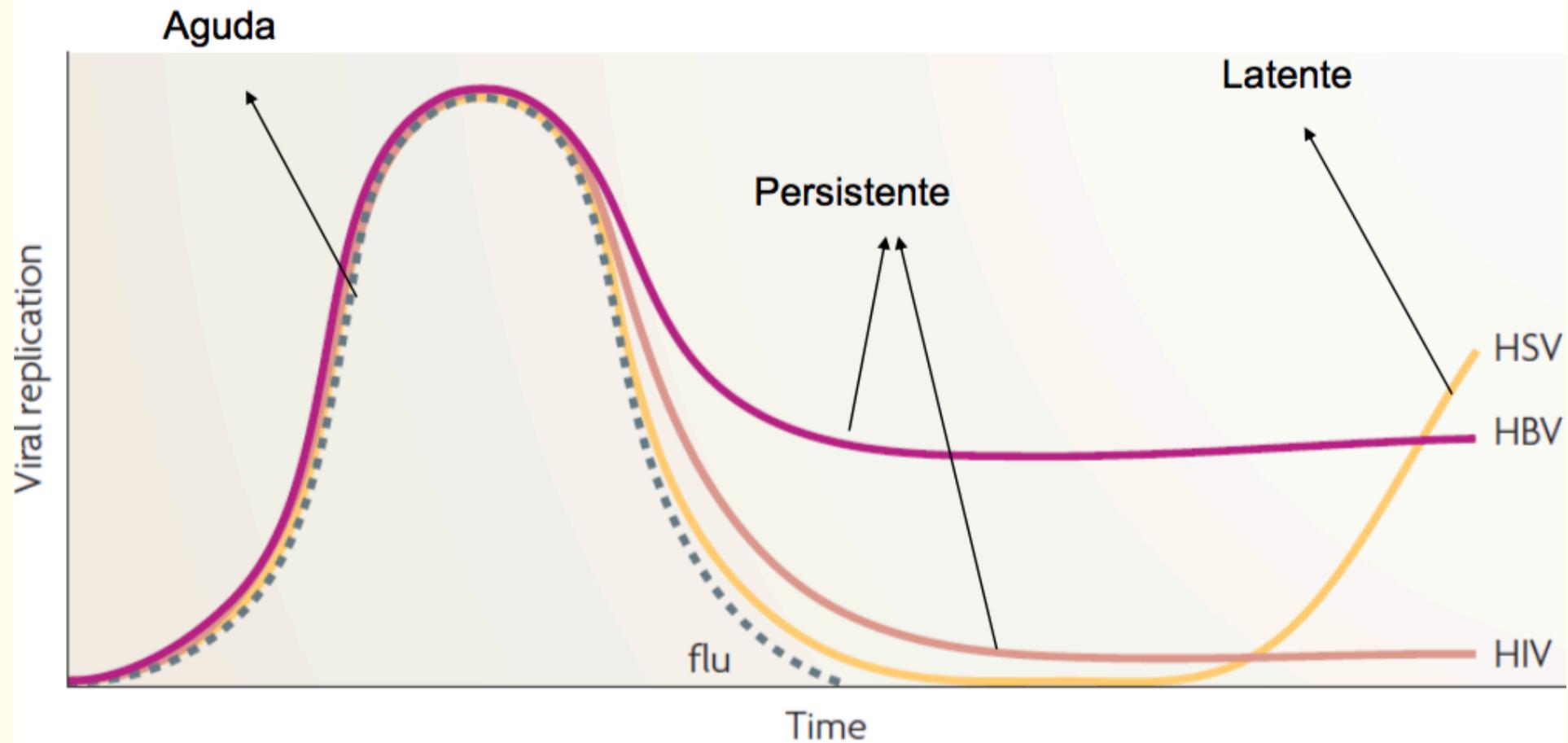
PADRÕES DE INFECÇÃO VIRAL



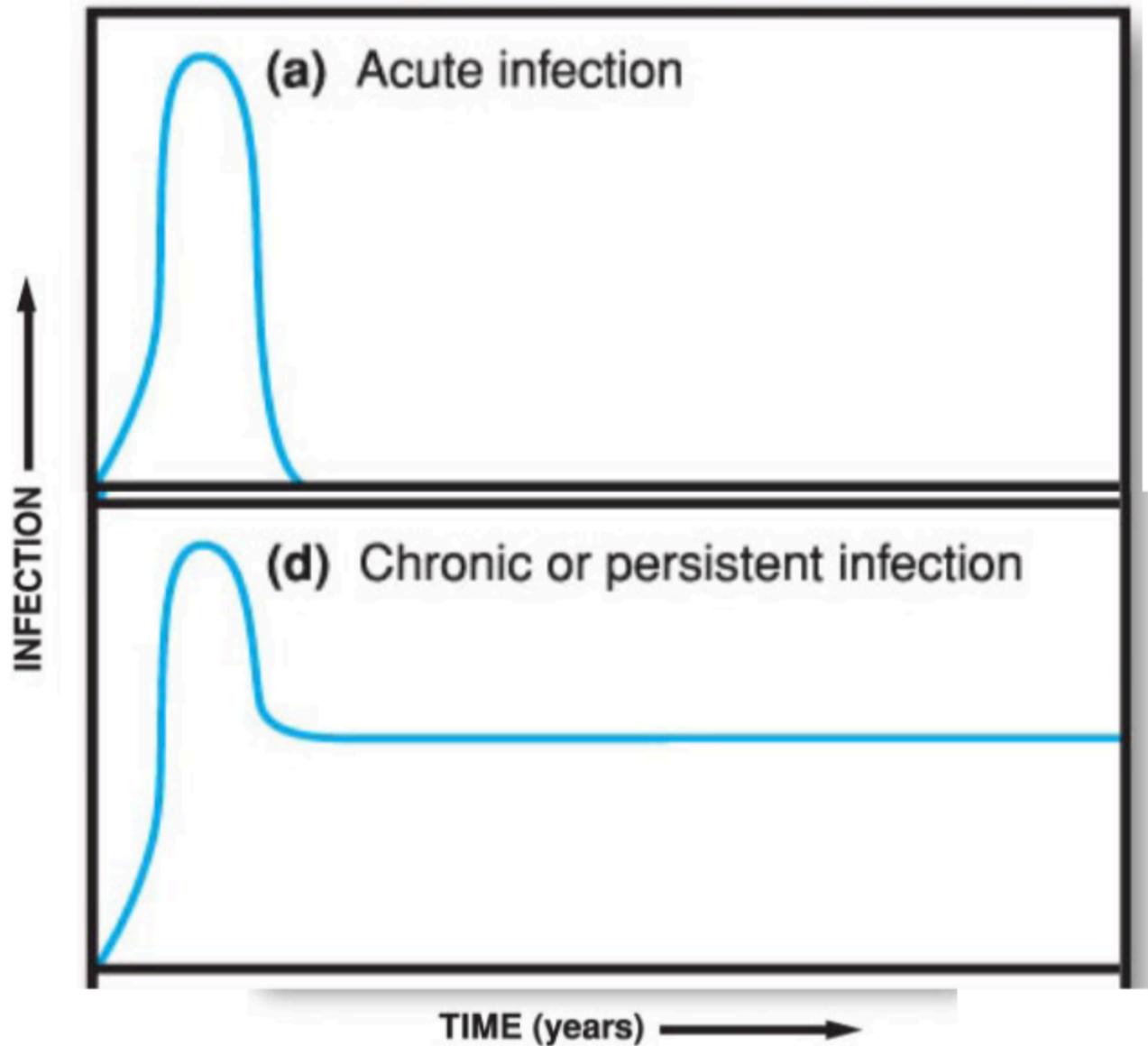
- **Infecção não é sinônimo de doença.**



PADRÕES DE INFECÇÃO VIRAL

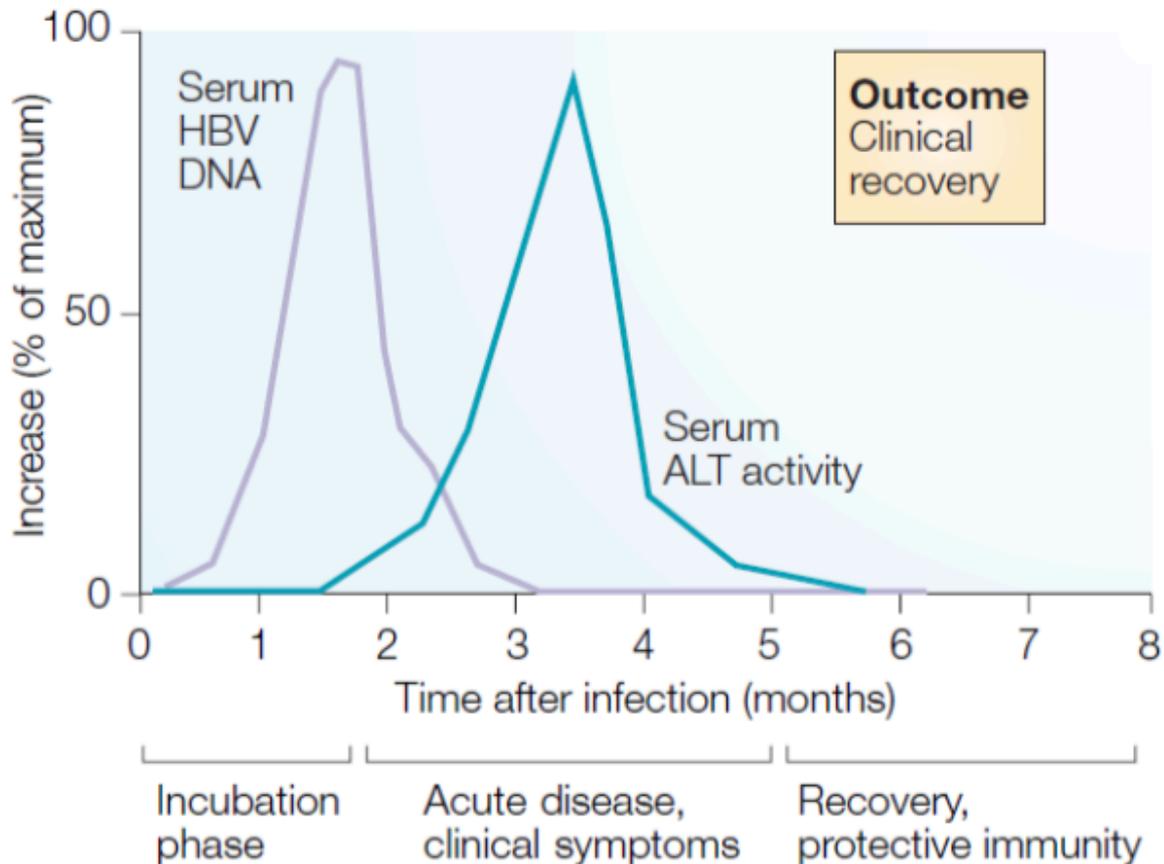
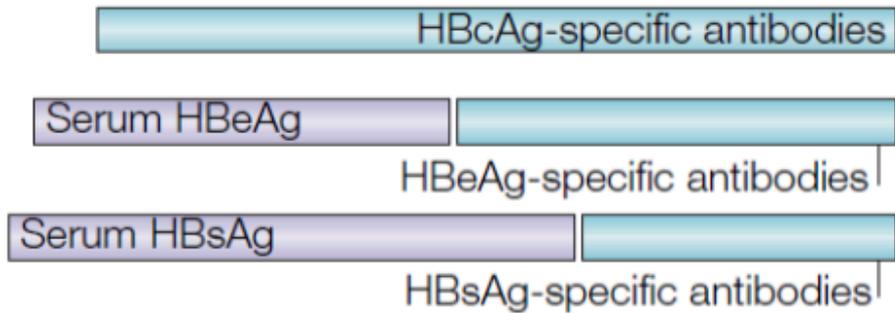


PADRÕES DE INFECÇÃO VIRAL



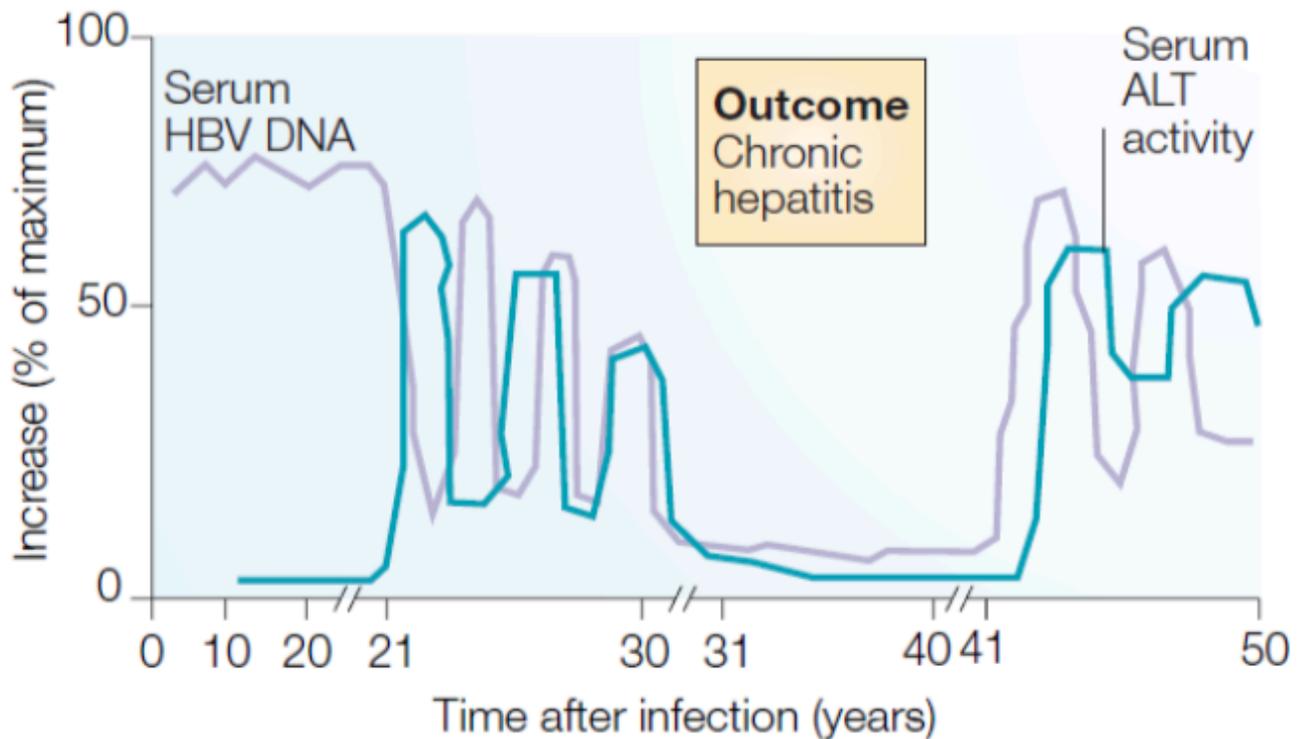
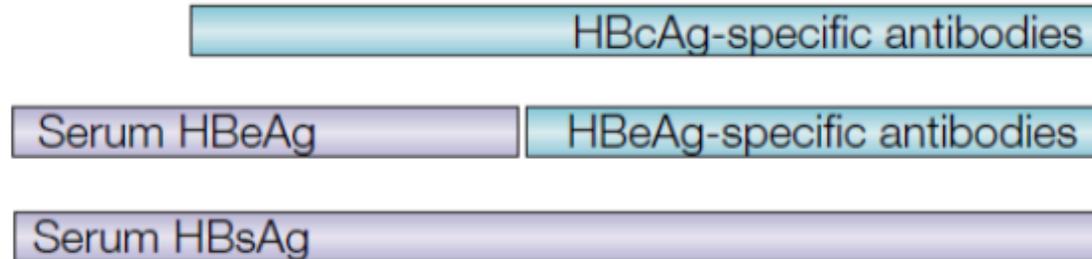
INFECÇÃO AGUDA

Hepatite B (aguda)



INFECÇÃO CRÔNICA

Hepatite B (crônica)



Immuno-tolerance

Immunoactive phase

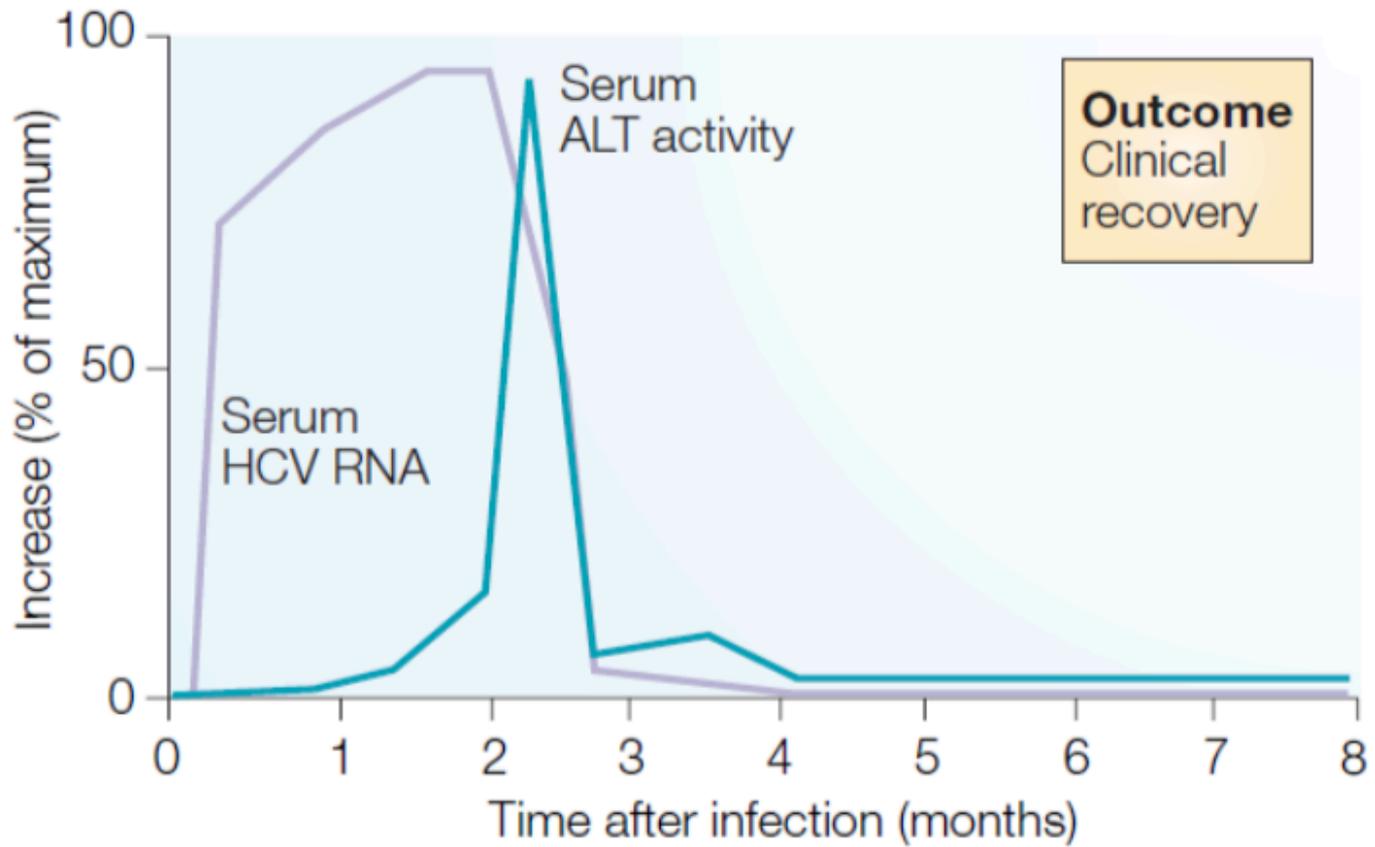
Low replicative phase

High replicative phase

INFECÇÃO AGUDA

Hepatite C (aguda)

HCV-specific antibodies



Incubation phase

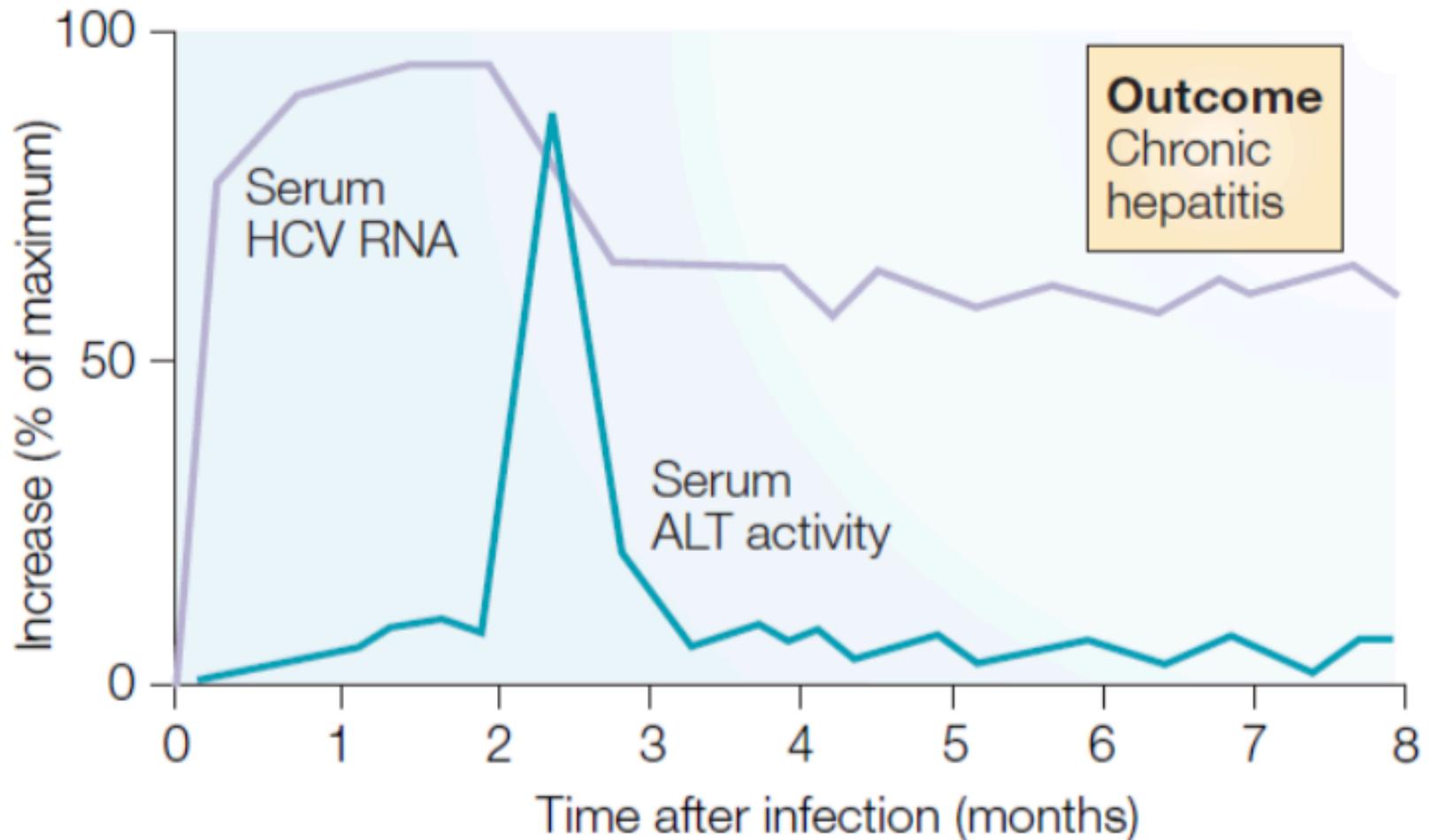
Acute phase

Recovery

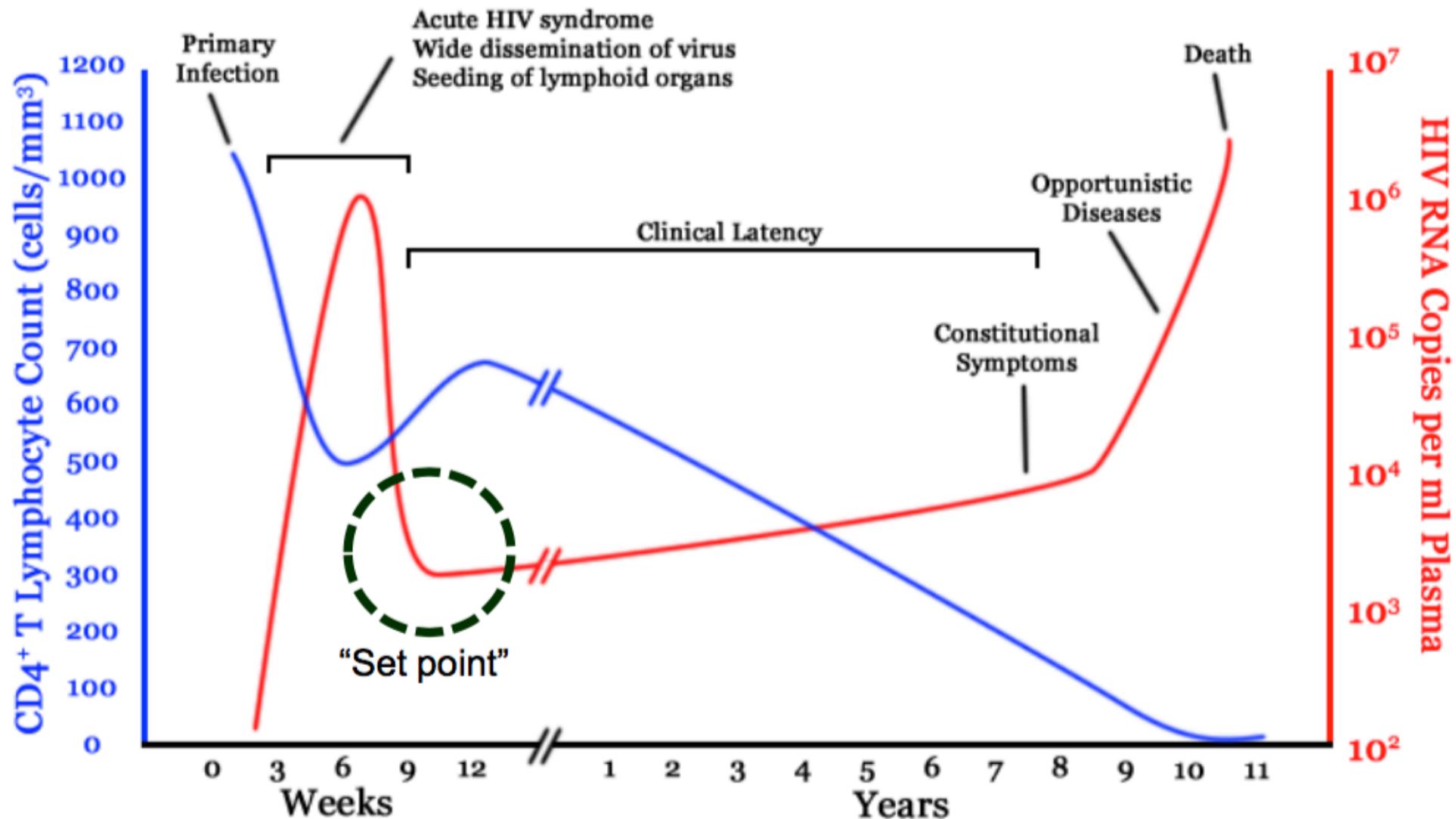
INFECÇÃO CRÔNICA

Hepatite C (crônica)

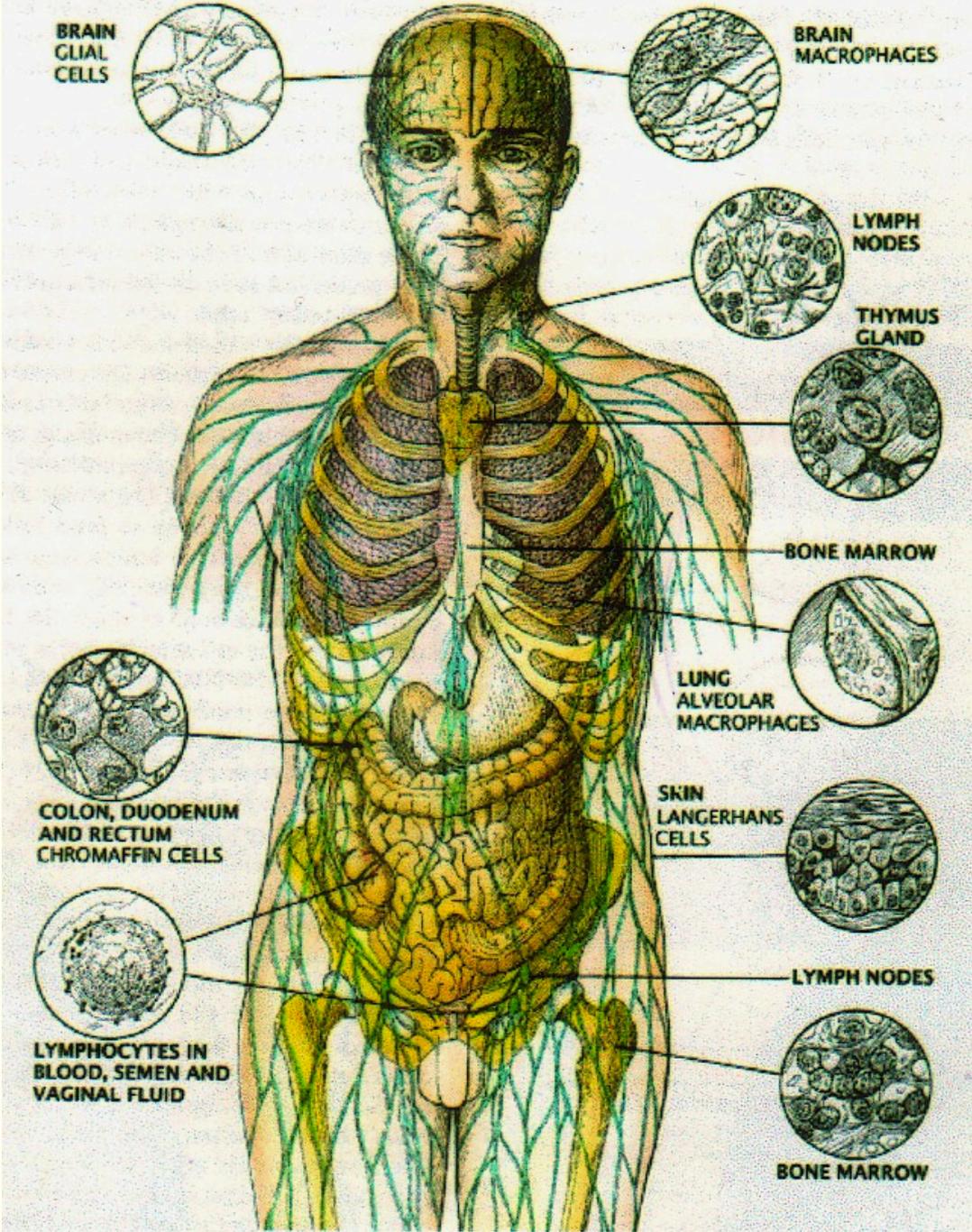
HCV-specific antibodies



INFECÇÃO PROGRESSIVA



HIV-1 Tropismo



Imunopatologia

- Muitas patologias causadas por vírus são na realidade conseqüência da resposta imune do hospedeiro.

Resposta imune

A resposta imunológica, pode ser classificada em:

Inata ou “inespecífica”-

Componentes

- Barreira mecânica
- Fagócitos: quimiotaxia e fagocitose
- Sistema complemento
- Células NK

Adaptativa ou específica -

•Humoral

•Celular

primária ou secundária

ativa ou passiva

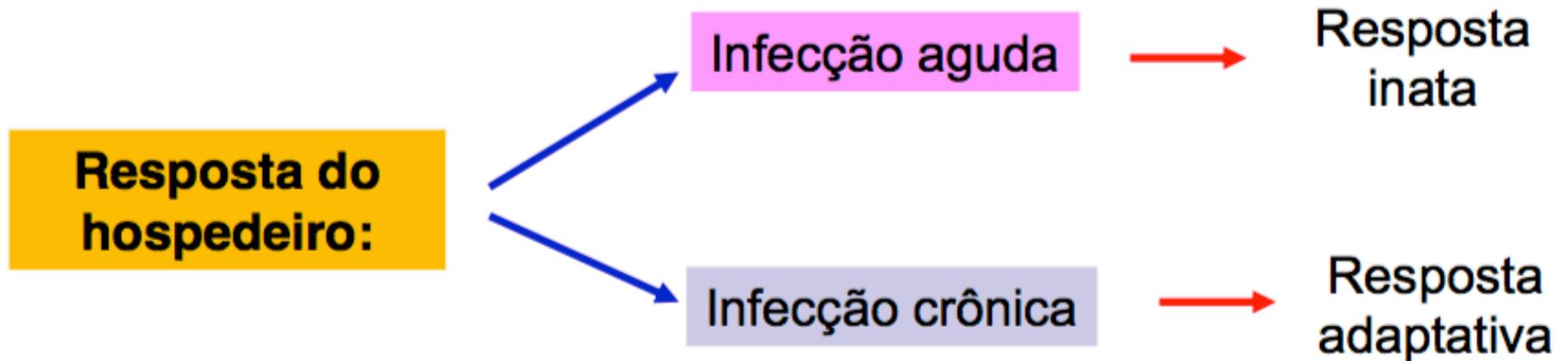
Características:

Memória
Especificidade
Heterogeneidade

Componentes:

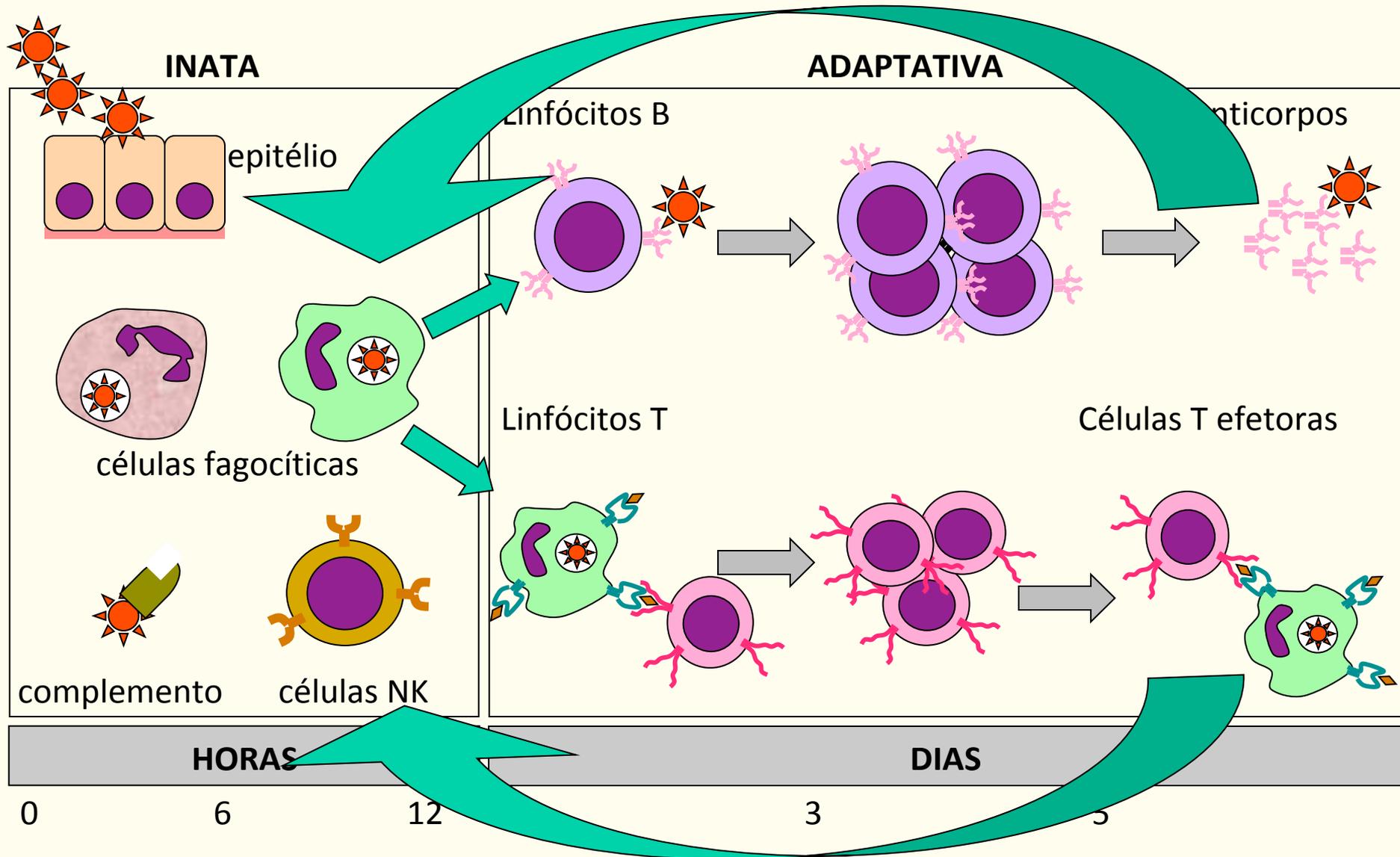
Resposta humoral (B)
Resposta celular (T)

PADRÕES DE INFECÇÃO VIRAL



Mecanismos de Evasão

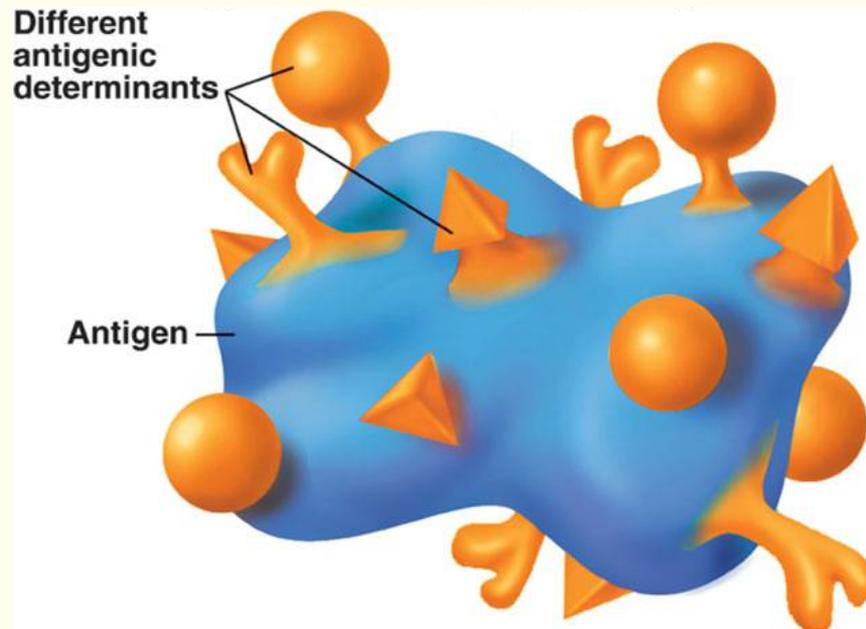
Resposta imune



Resposta imune adquirida, adaptativa

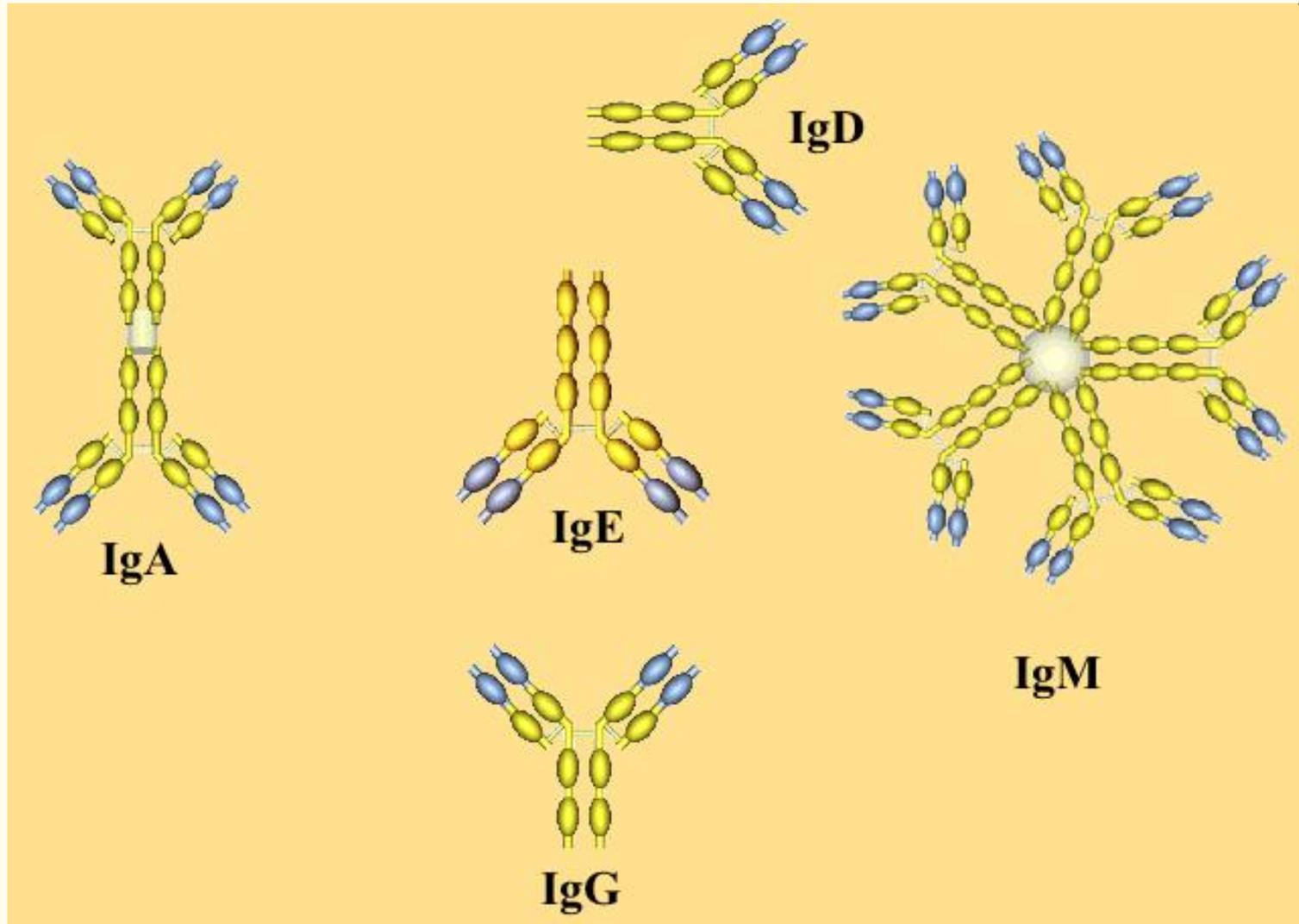
Antígeno: é toda a partícula ou molécula capaz de iniciar uma resposta imune, a qual começa pelo reconhecimento pelos linfócitos (e culmina com a produção de um anticorpo específico...)

Um antígeno pode ter diferentes determinantes antigénicos...



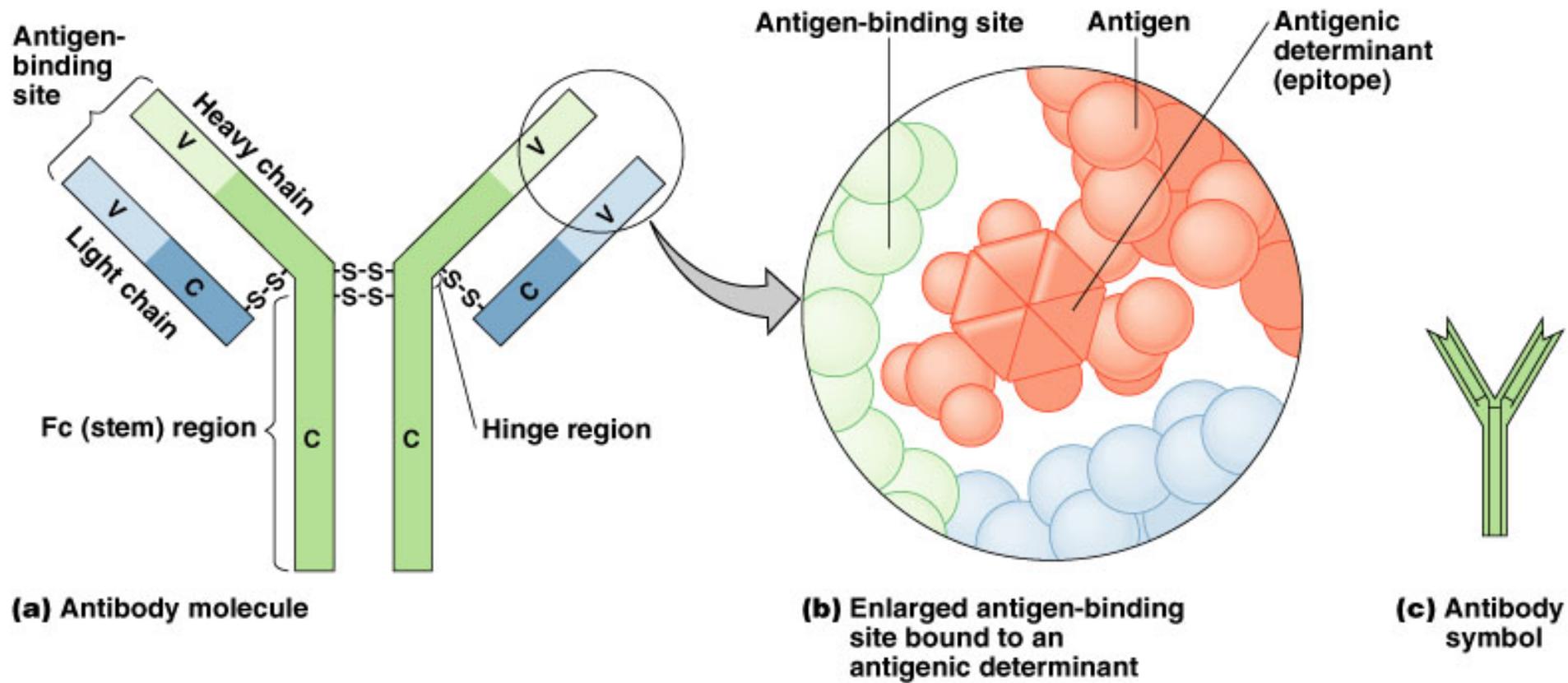
Resposta imune adquirida

Resposta humoral: estrutura dos anticorpos



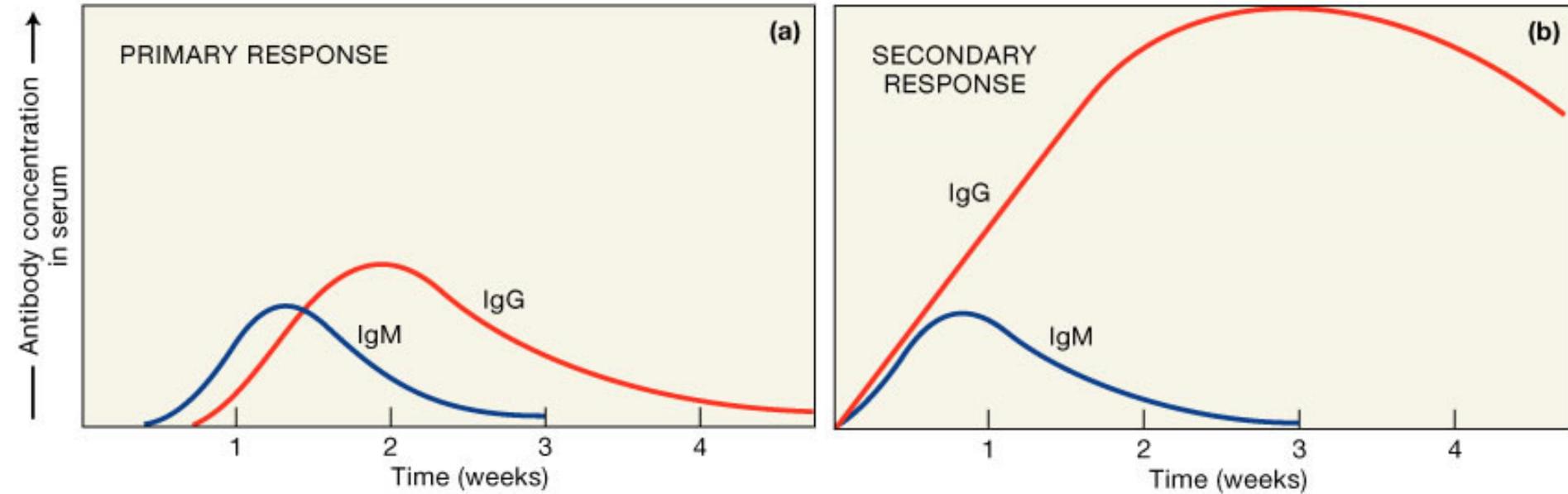
Resposta imune adquirida

Resposta humoral: estrutura dos anticorpos

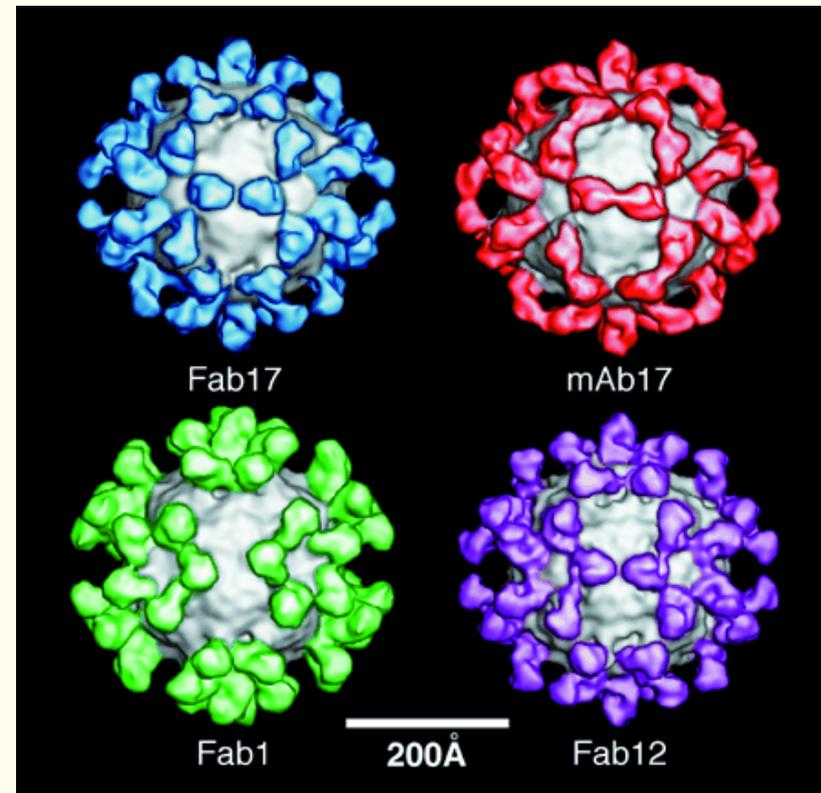
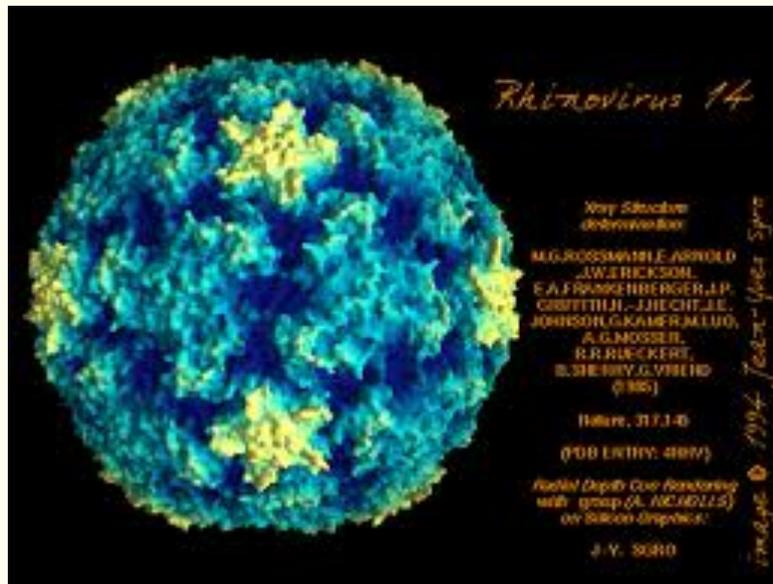


Resposta imune adquirida

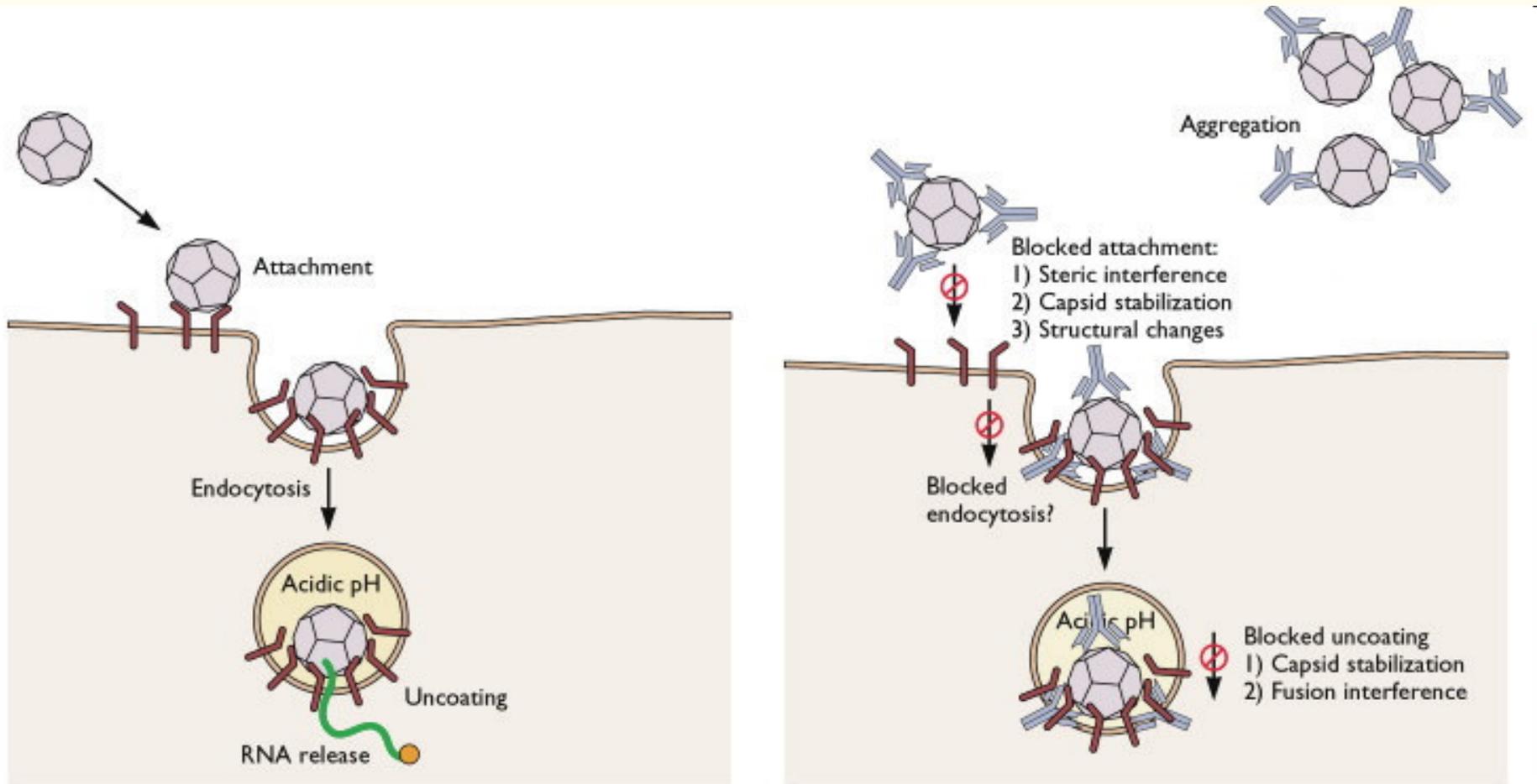
Resposta humoral



Neutralização de vírus por anticorpos



Neutralização de vírus por anticorpos



Imunopatologia

- Muitas patologias causadas por vírus são na realidade conseqüência da resposta imune do hospedeiro.
- Muitas imunopatologias são causadas pela ação de células T citotóxicas (CD8+ CTL)
- Na infecção pelo vírus da hepatite B, que não é lítico *per se* as células infectadas são destruídas pelas células T CD8+, iniciando o quadro clínico = icterícia.
- Na miocardite por vírus coxsackie B, as perforinas produzidas pelas células T CD8 causam a lise celular.

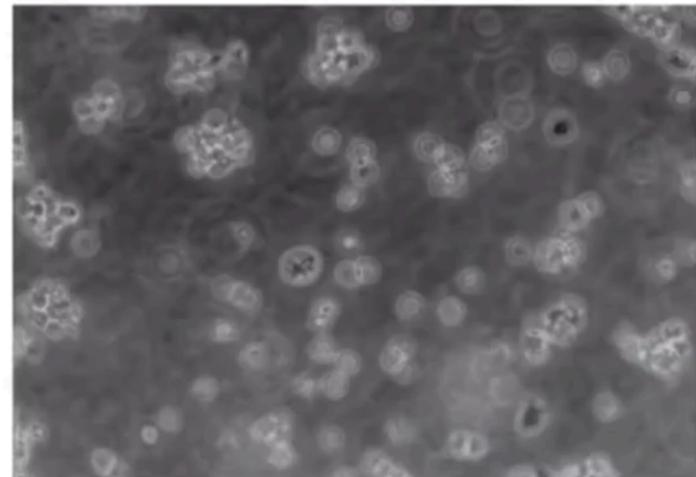
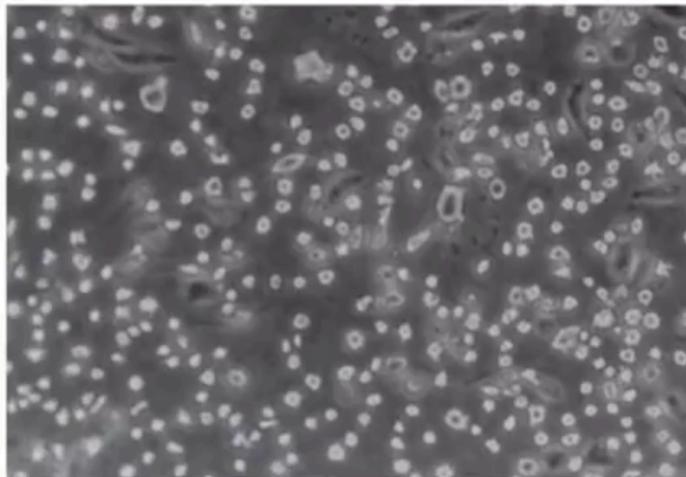
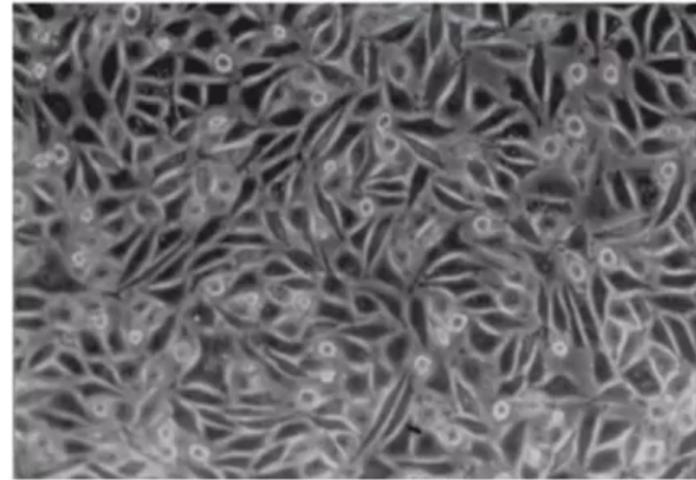
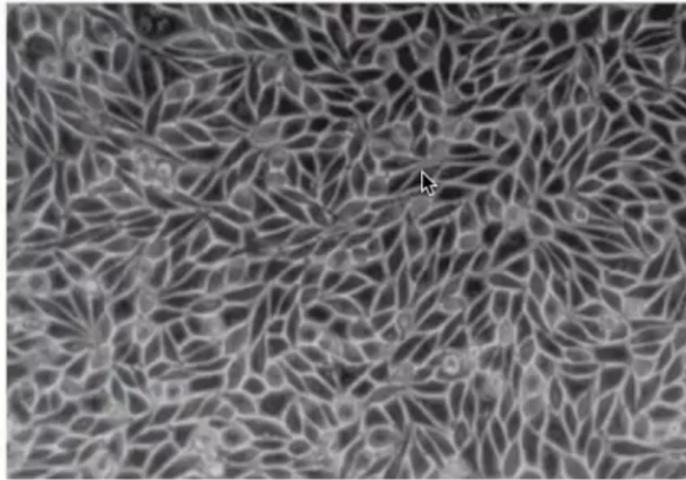
Aumento da patogenia causada por anticorpos

- Dengue hemorrágica:
 - A dengue normalmente é branda ou assintomática.
 - 4 sorotipos distintos, sem proteção cruzada.

Numa segunda infecção, recente, os anticorpos não específicos (contra o primeiro sorotipo) se ligam ao novo vírus ou às células infectadas por estes vírus e via receptores Fc facilitam a fagocitose por monocitos.

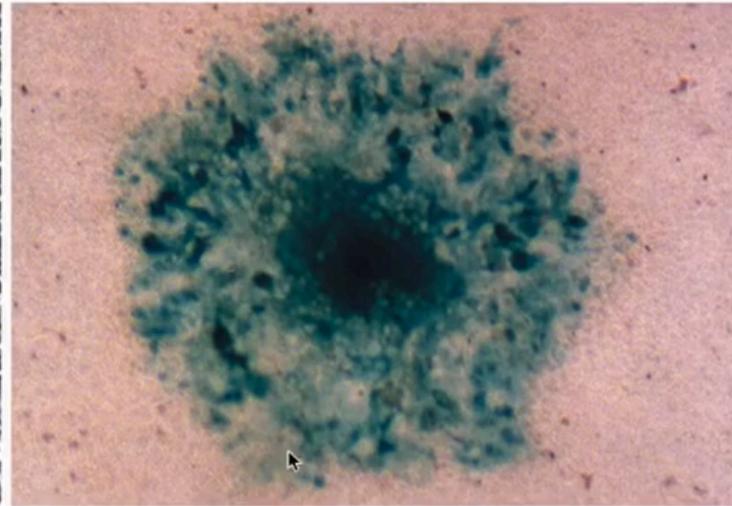
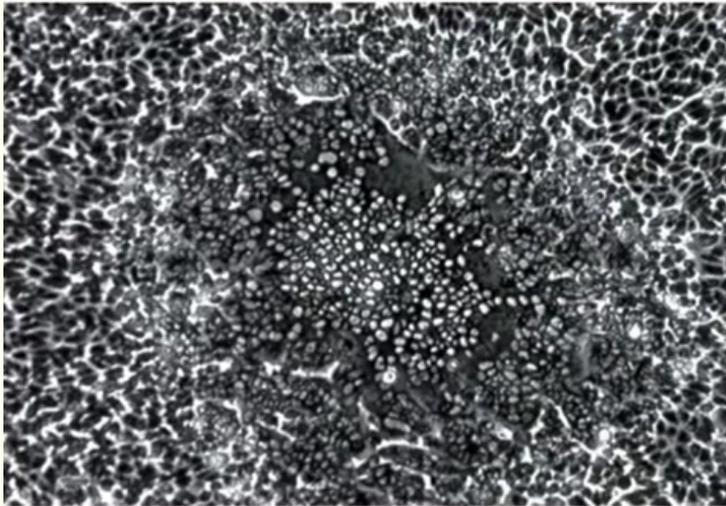
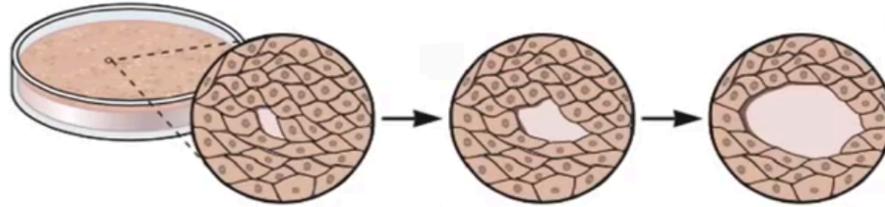
Monócitos infectados → liberação de citocinas → células T → mais citocinas → levam à liberação de plasma e à hemorragia → **choque ou morte**

CPE – efeito Citopático: fenômenos causados pelos vírus às células hospedeiras. É possível observar em uma cultura monofásica após a infecção, que as células param de se “tocar” e começam a aparecer espaços significativos entre elas, causando buracos no tapete celular.

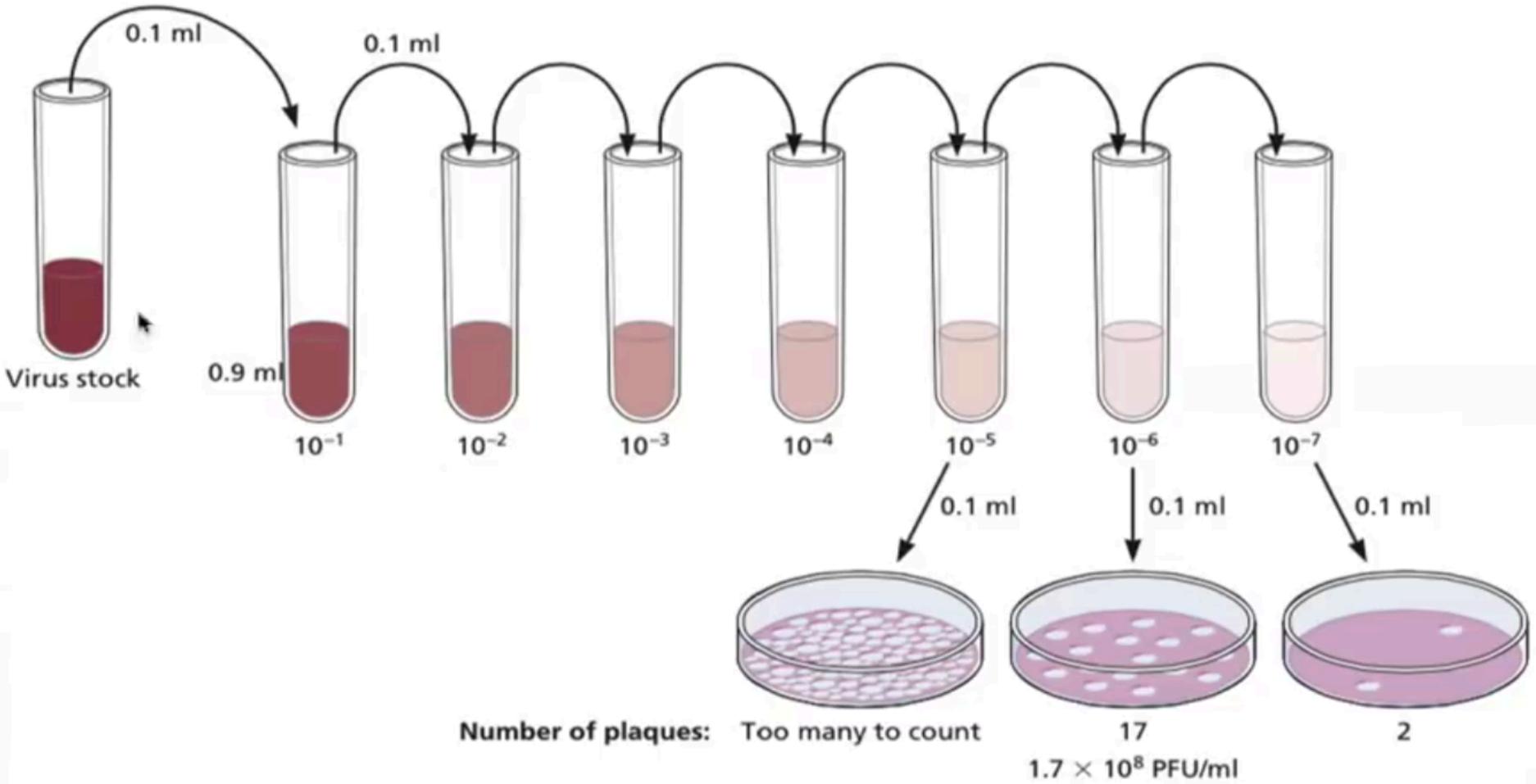


cytopathic effect (CPE)

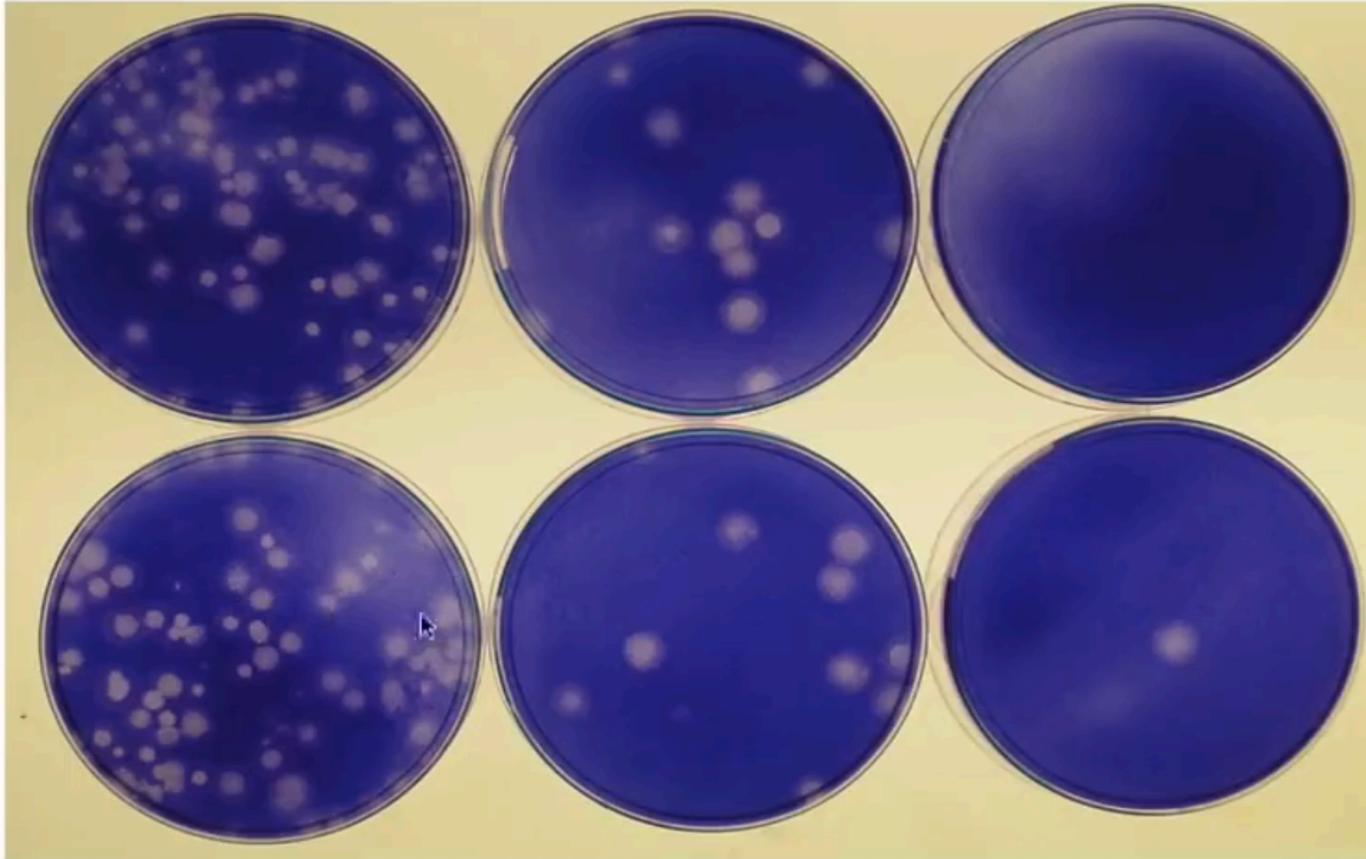
Ensaio de Placa – Plaque Assay. A partir do vírus estocado, faz-se 10 diluições em buffer PBS 1X. Em uma cultura de células monofásica, o vírus infecta uma célula, posteriormente suas vizinhas, gerando um círculo perfeito onde ocorre morte celular. Cobre-se a cultura recém-infectada com ágar semi sólido para restringir a difusão viral após a lise celular.



Plaque assay

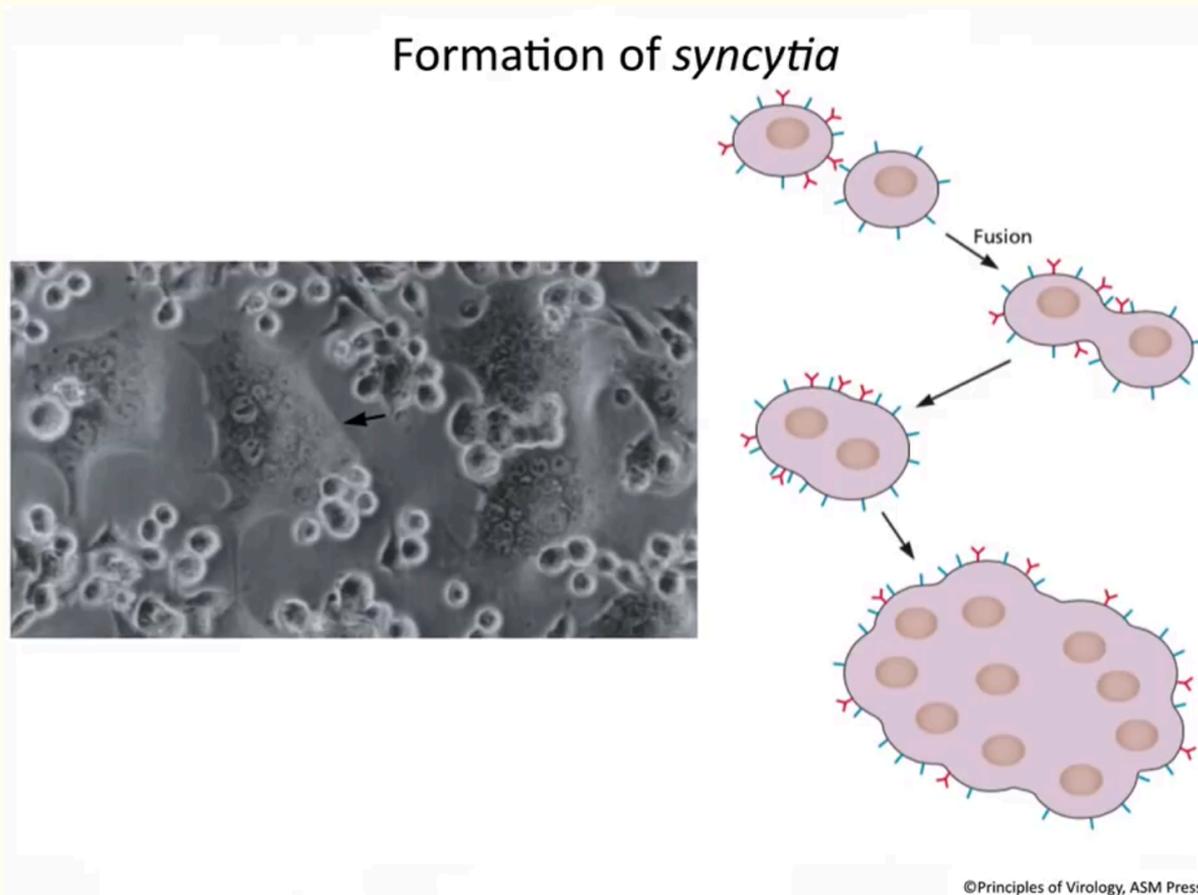


O número de placas é diretamente proporcional à primeira concentração da diluição serial (ver acima) capaz de formar o círculo de células mortas.



How many viruses are needed to form a plaque?

Formação de Sincícios: alguns vírus, ao infectar as células, promovem a fusão entre elas. Eles possuem proteínas fusiogênicas que, quando expressas, passam a se localizar na membrana celular da célula. Vírus são capazes de alterar o comportamento das células e não apenas matá-las. Exemplo de vírus: Vírus da Leucemia Murina, Vírus Respiratório Sincicial Humano.



CPE causado pelo vírus do sarampo (measles virus)

Até logo!