



DEPARTAMENTO DE
MICroBiologia
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO



Padrões de infecção

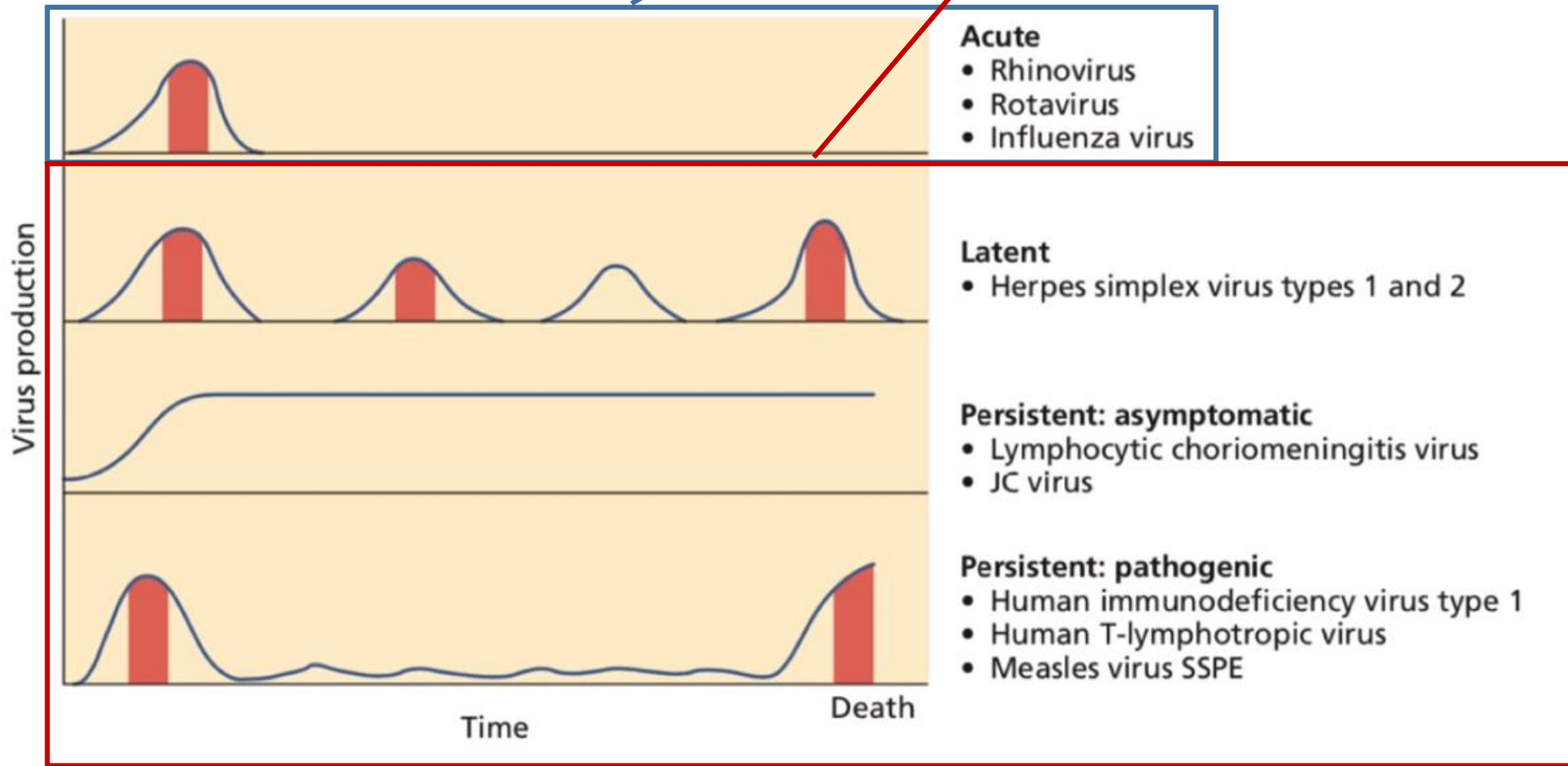
Enrique Boccardo

Depto. Microbiologia – ICB/USP

eboccardo@usp.br

Padrões de infecção

- Existem dois grandes tipos: agudo e crônico.



Padrões de infecção

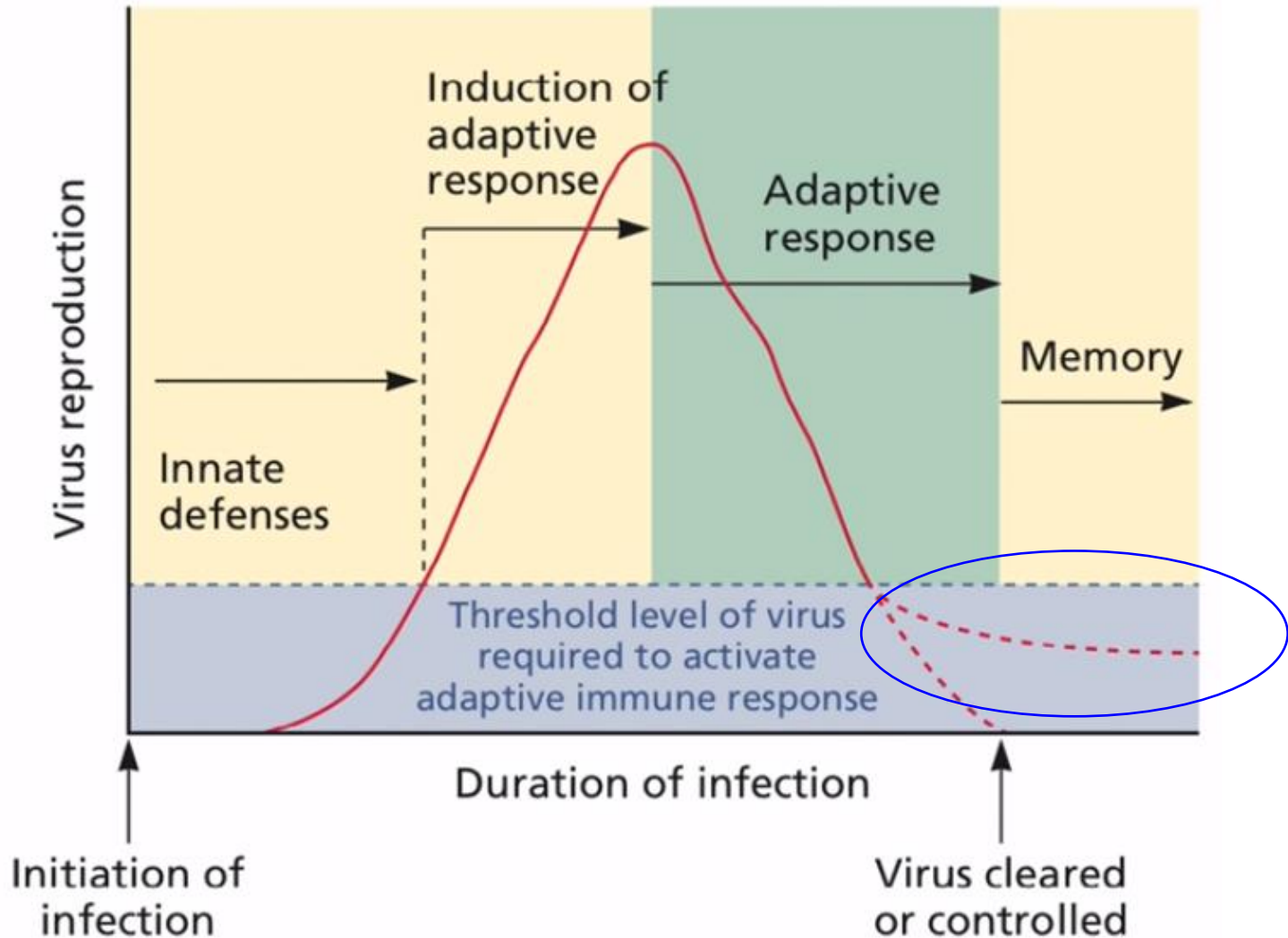
- Padrão **AGUDO**.



- Rápido estabelecimento de replicação viral.
- Doença curta, mas potencialmente grave (Existe doença?).
- Produção de grande número de partículas virais.
- Eliminação pelo sistema imune.
- Duração variável (Norovírus ~72 horas; HBV 6-12 meses; HPV 12-36 meses)

Padrões de infecção

- Padrão **AGUDO**.



Padrões de infecção

- Padrão **AGUDO**.

- Algumas infecções são assintomáticas.
- Há produção de partículas virais. Necessárias para manter na população.
- Diferentes porcentagens dependendo do tipo viral: <90% poliovírus, ~80% SARS-CoV-2, 30% Norovírus, 0% Sarampo, 0% raiva, etc.
- Os patógenos bem adaptados são os que menos se “manifestam”.

Padrões de infecção

- Padrão **AGUDO**.

- Infecções locais e infecções sistêmicas

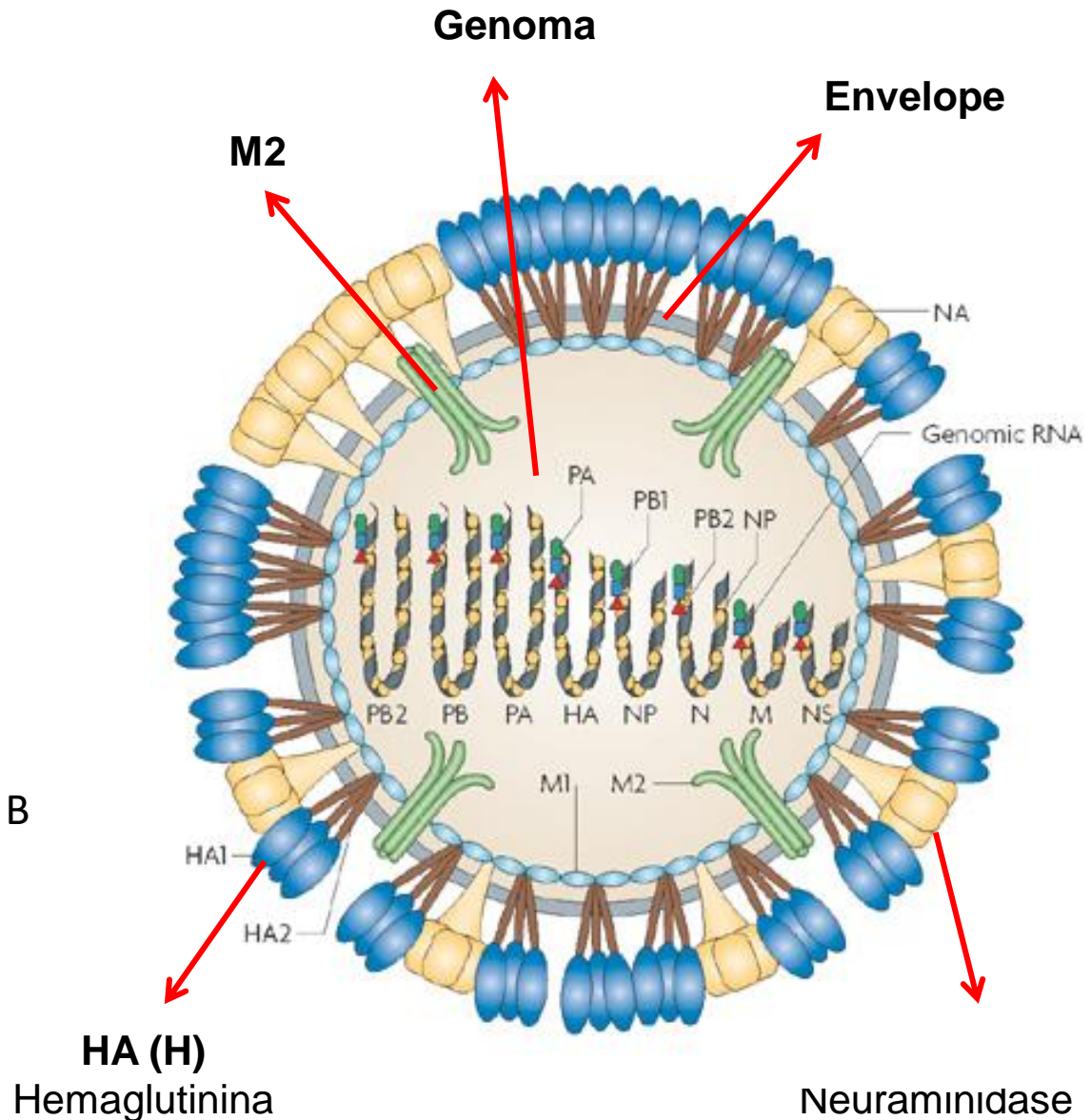
- As infecções agudas são um problema comum de saúde pública.

Padrões de infecção

- Padrão **AGUDO**: localizado.

Vírus influenza

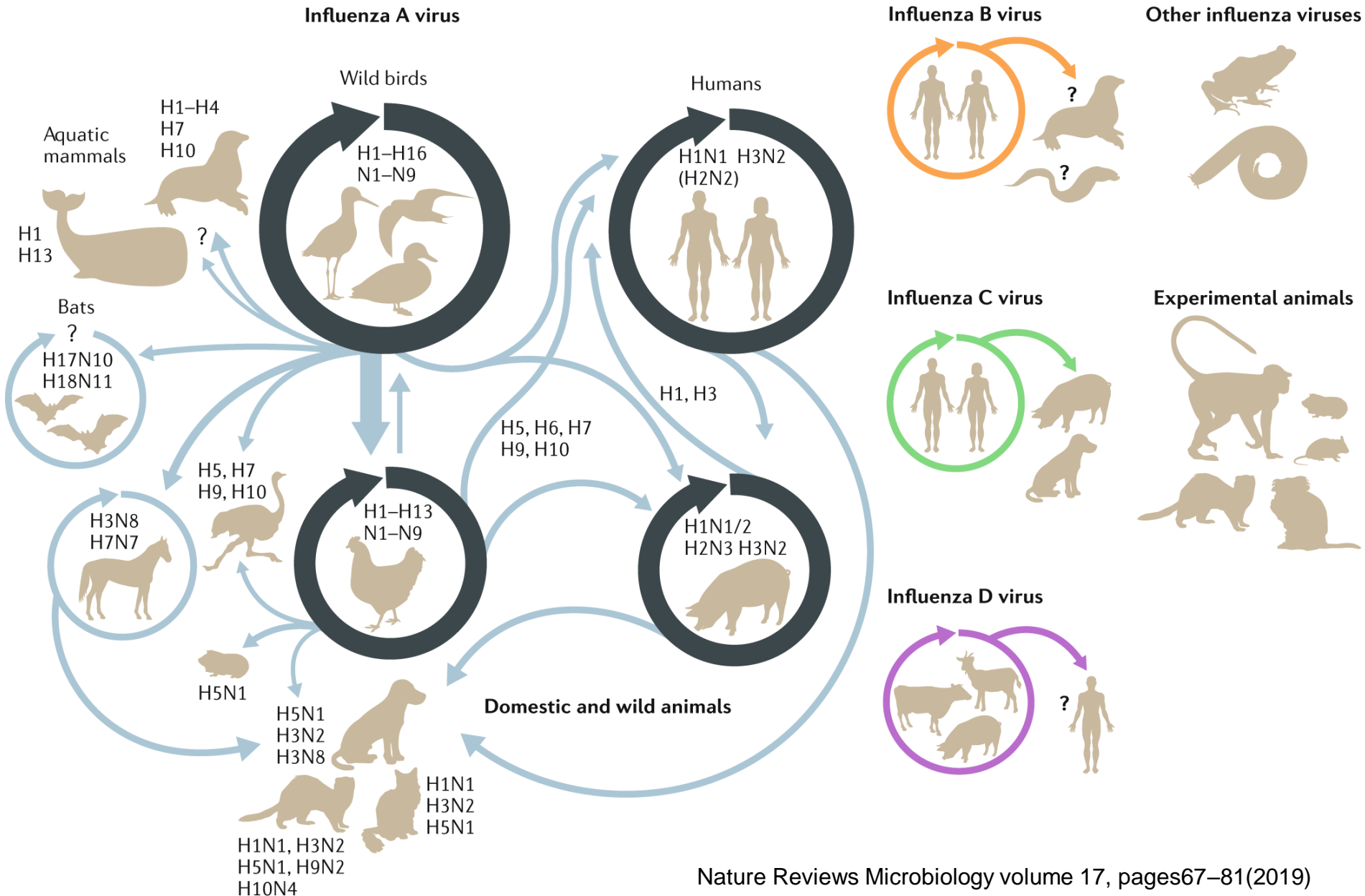
- Família : *Orthomyxoviridae*
- Vírus envelopado de ~100 nm
- Genoma de RNA (-) segmentado
- Quatro tipos: A, B, C
 - 8 segmentos em influenza A e B
 - 7 segmentos em influenza C



Vírus influenza

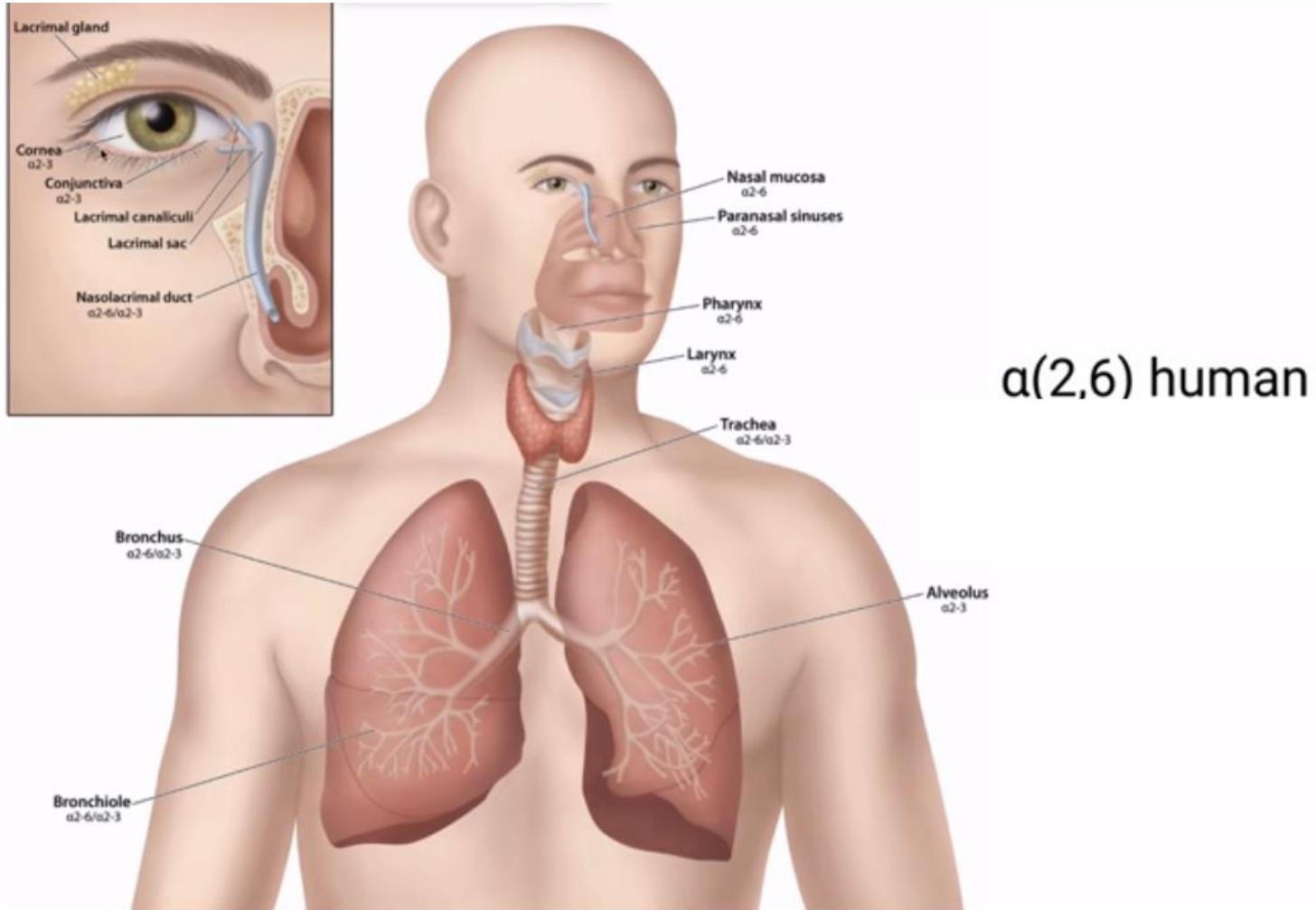
- Reservatórios naturais e possibilidades de Pandemias

- Padrão **AGUDO**: localizado.



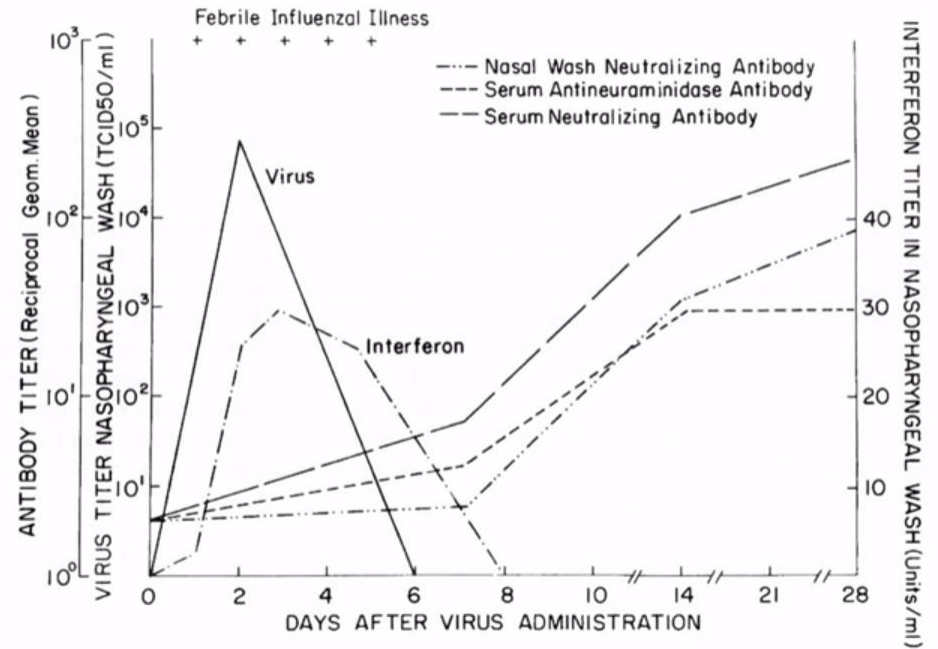
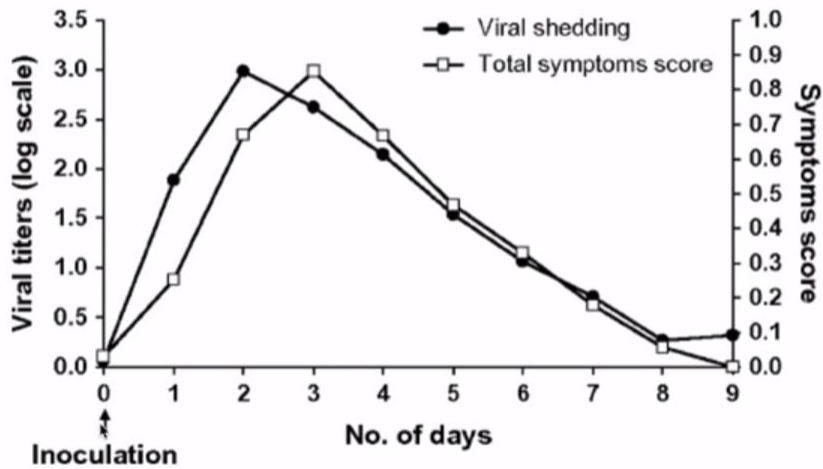
Padrões de infecção

- Padrão **AGUDO**: localizado.



Padrões de infecção

- Padrão **AGUDO**: localizado.

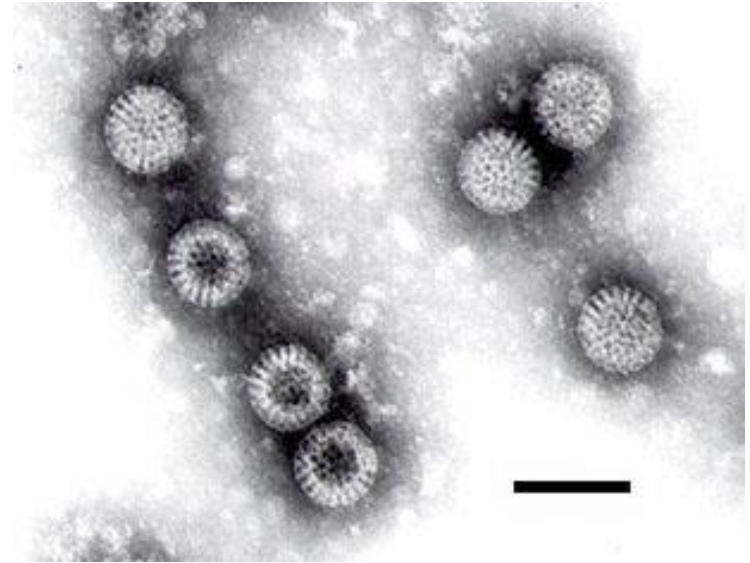


Padrões de infecção

- Padrão **AGUDO**: localizado.

Rotavírus

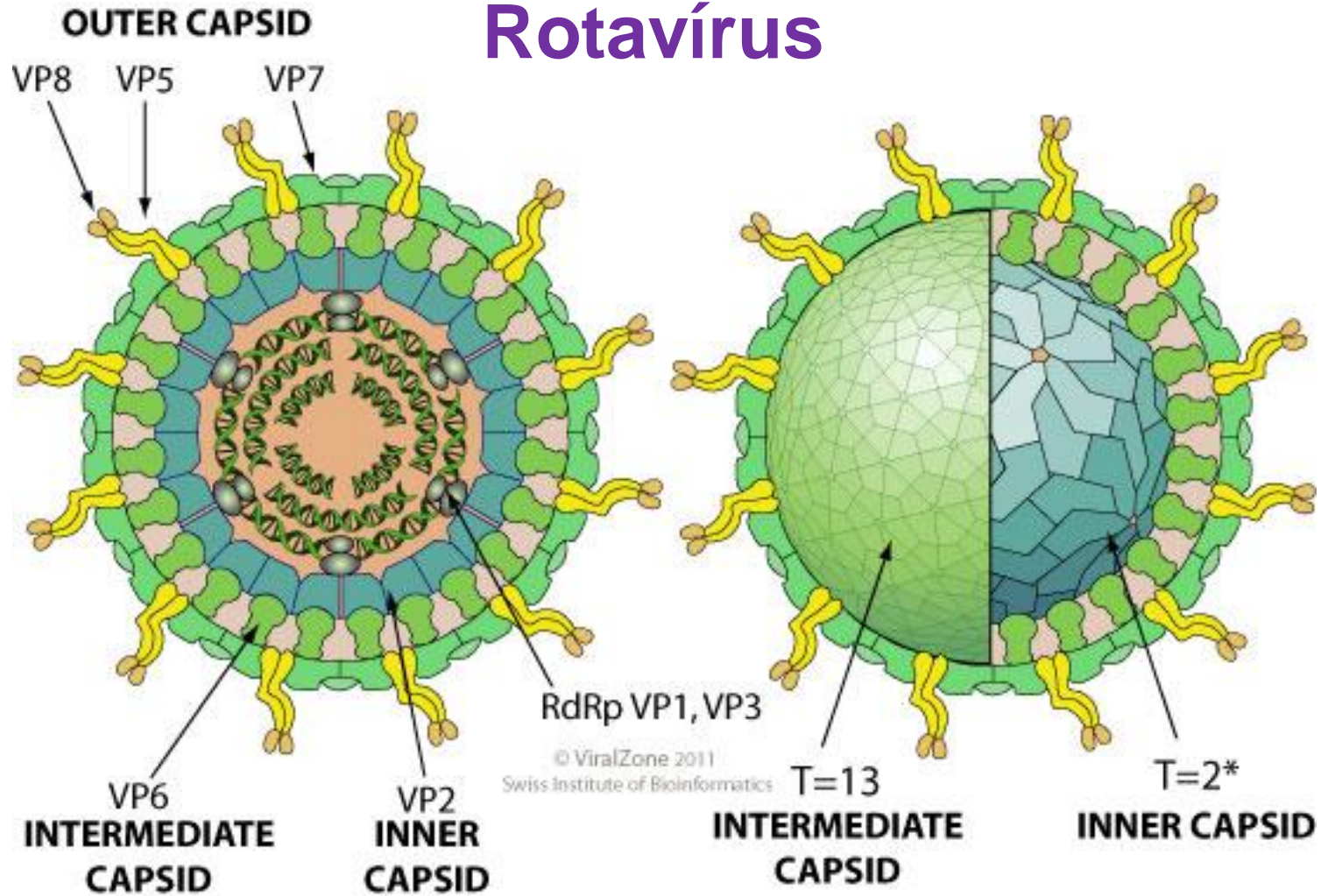
- Família : *Reoviridae*
 - Vírus não envelopado de ~60-80 nm
 - Genoma de RNA (ds) segmentado
 - Nove espécies: A-I (cepa G1 é a mais comum).
-
- A infecção por rotavírus é a principal causa de diarreia por vírus em crianças.
 - A proteína viral não estrutural NSP4, tem ação semelhante às enterotoxinas.



Padrões de infecção

- Padrão **AGUDO**: localizado.

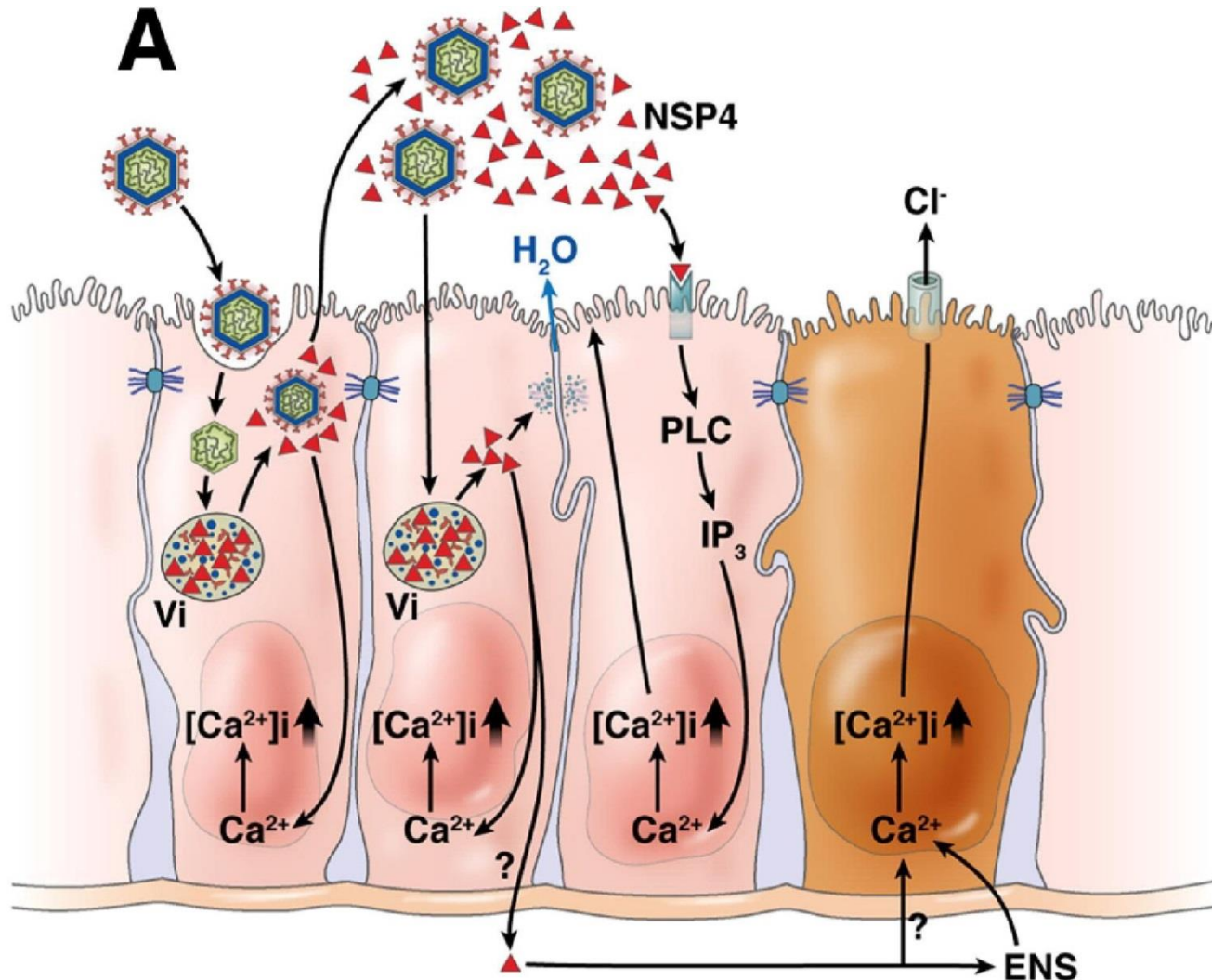
Rotavírus



Padrões de infecção

Rotavírus

- Padrão **AGUDO**: localizado.

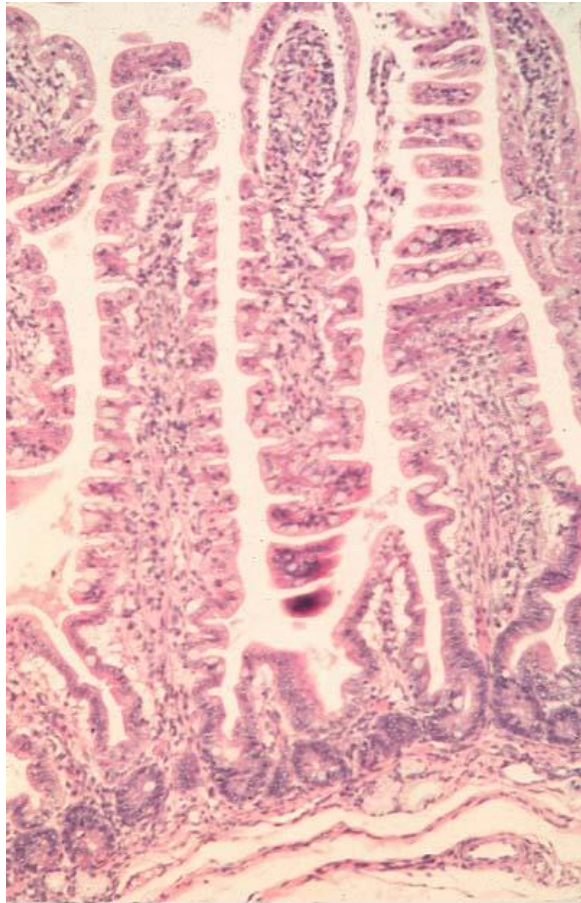


- **NSP4** ativa vias de sinalização na mucosa intestinal que leva à elevação do potencial de Ca²⁺ que aumenta a secreção de Cloro = **diarréia**

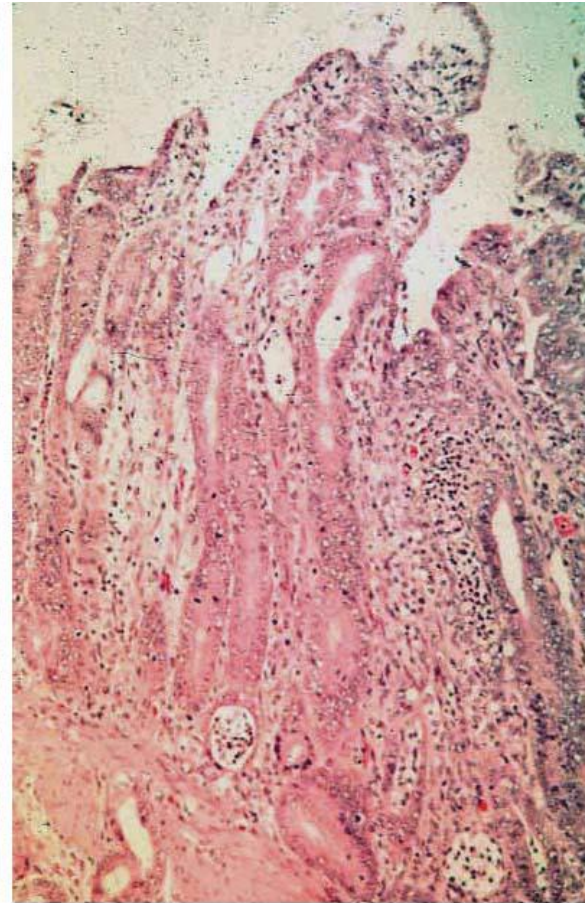
Padrões de infecção

- Padrão **AGUDO**: localizado.

Rotavírus



before



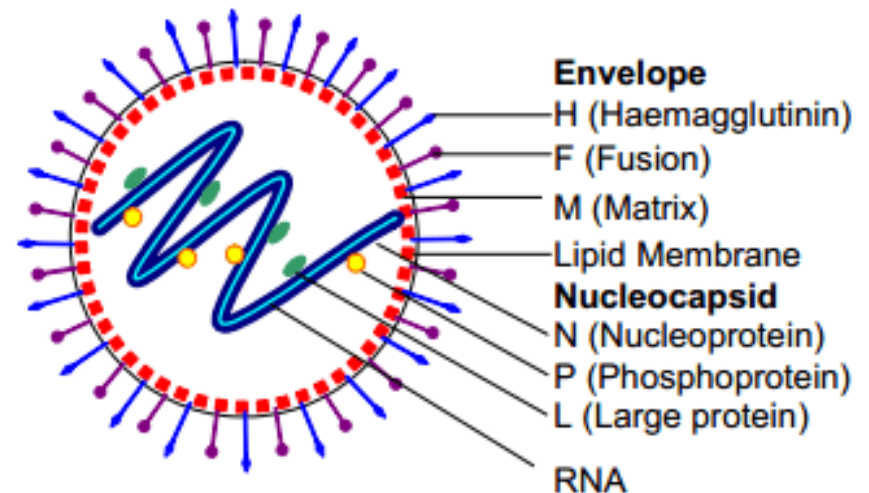
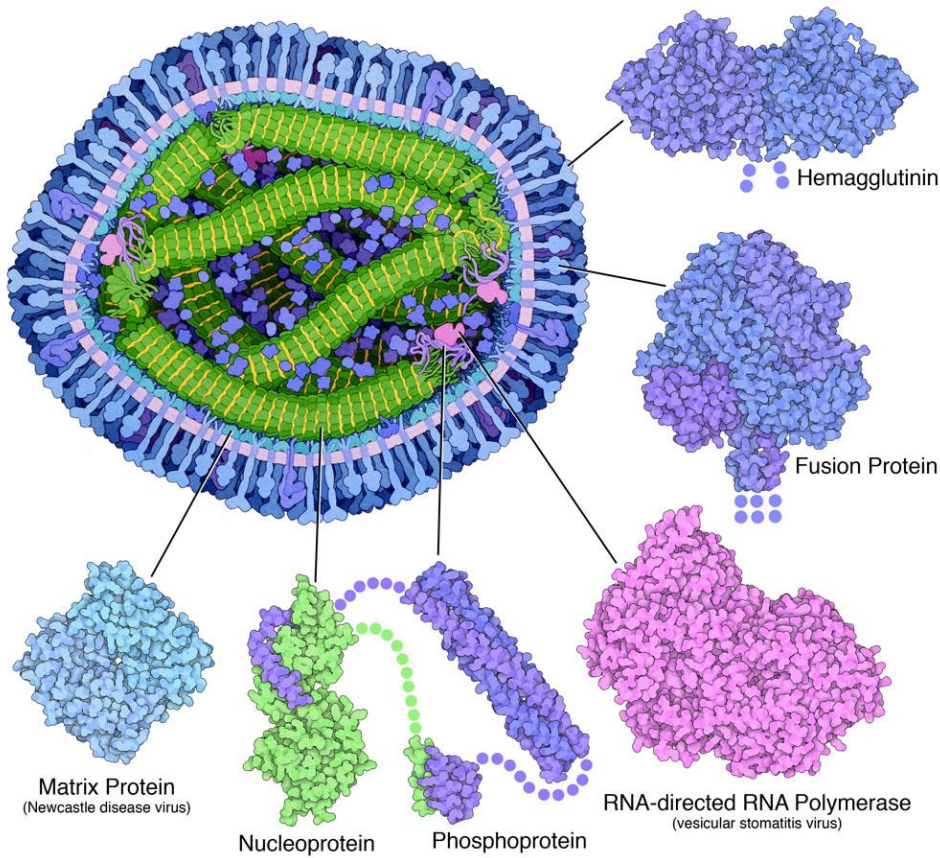
after

Padrões de infecção

- Padrão **AGUDO**: Sistêmico.

Sarampo

- Família : *Paramyxoviridae*
- Gênero: *Morbillivirus*
- Vírus envelopado de ~100-300 nm
- Genoma de ssRNA (-) ~16 kb



Padrões de infecção

Sarampo

- Padrão **AGUDO**: Sistêmico.

Receptor principal:

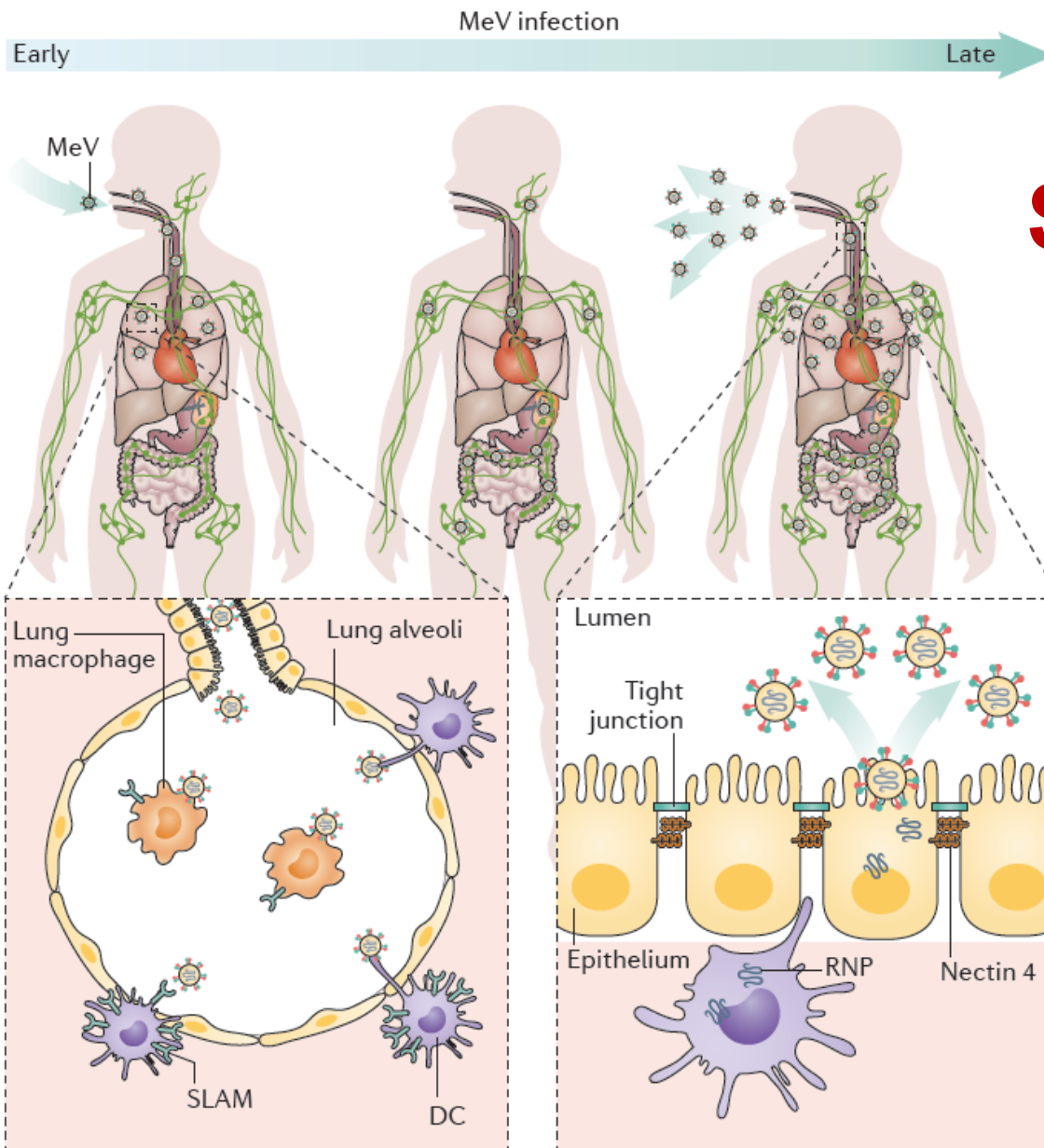
- *Signalling lymphocyte activation molecule* (SLAM, SLAMF1 ou CD150).
 - Timócitos, macrófagos, células dendríticas maduras, células de Langerhans, linfócitos e plaquetas.

Receptores secundários:

- Nectina 4 (PVRL4)
 - Em uniões aderentes de epitélios
- *DC-specific intercellular adhesion molecule 3-grabbing non-integrin 1* (DC-SIGN ou CD209) e Langerina (*C-type lectin domain family 4 member K*)
 - Células dendríticas maduras e células de Langerhans, respectivamente.

Padrões de infecção

- Padrão **AGUDO**: Sistêmico.

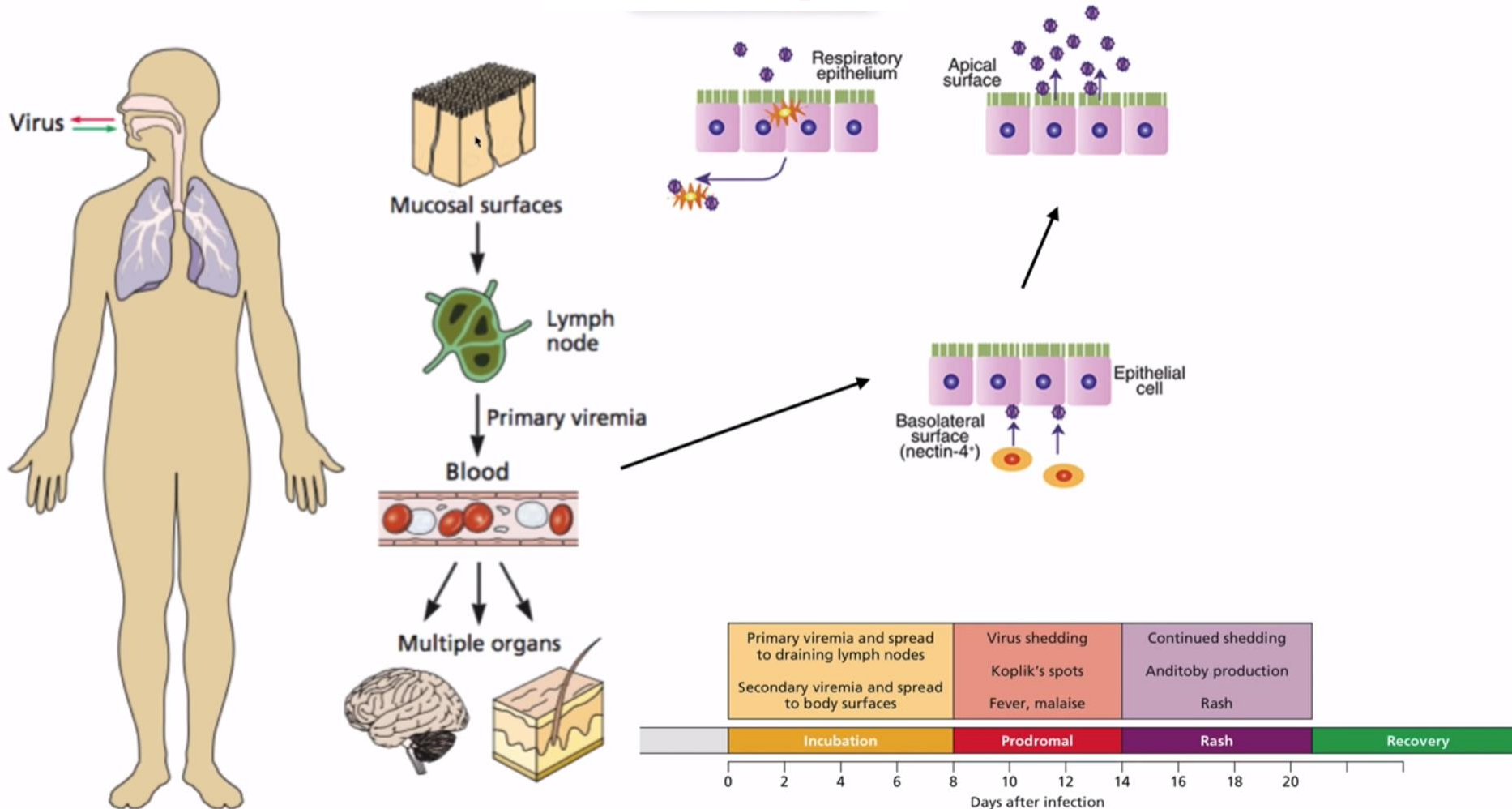


Sarampo

Padrões de infecção

- Padrão **AGUDO**: Sistêmico.

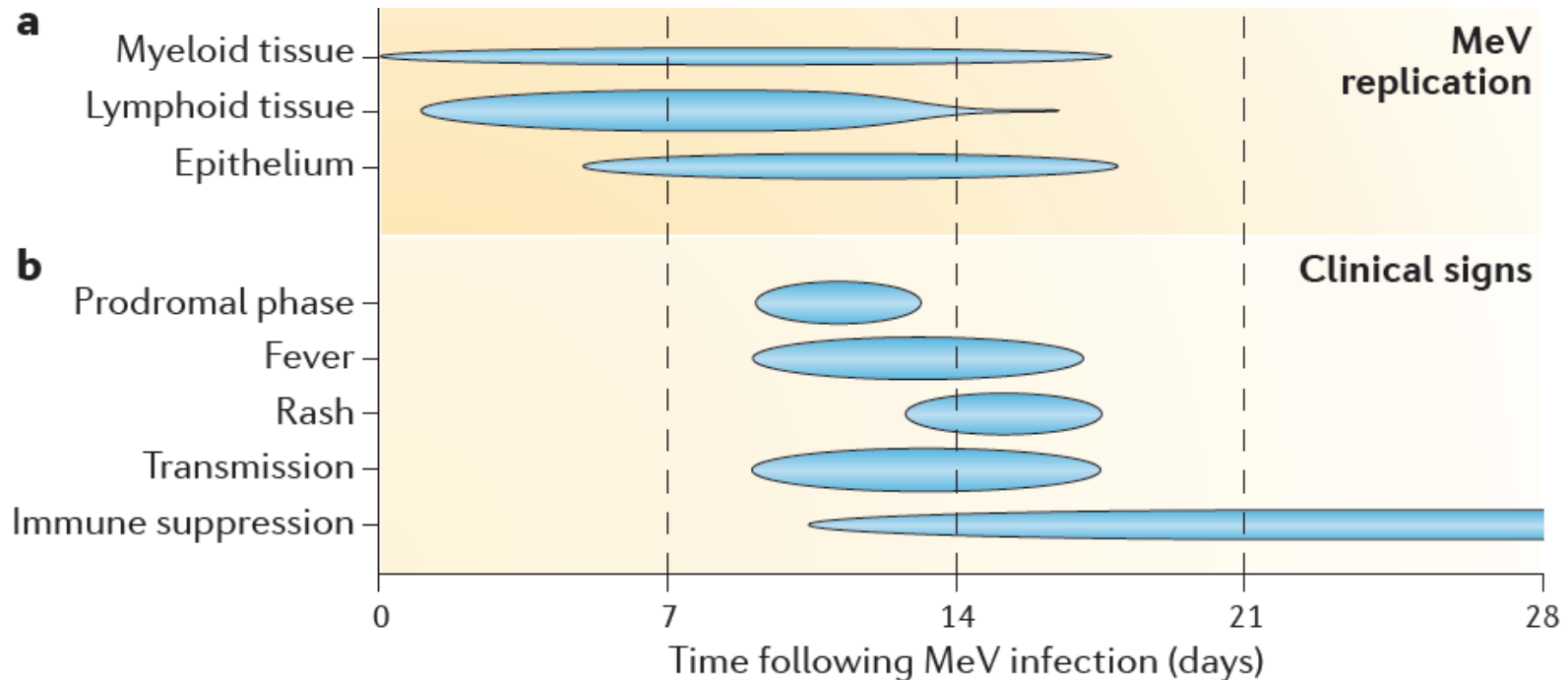
Sarampo



Padrões de infecção

- Padrão **AGUDO**: Sistêmico.

Sarampo



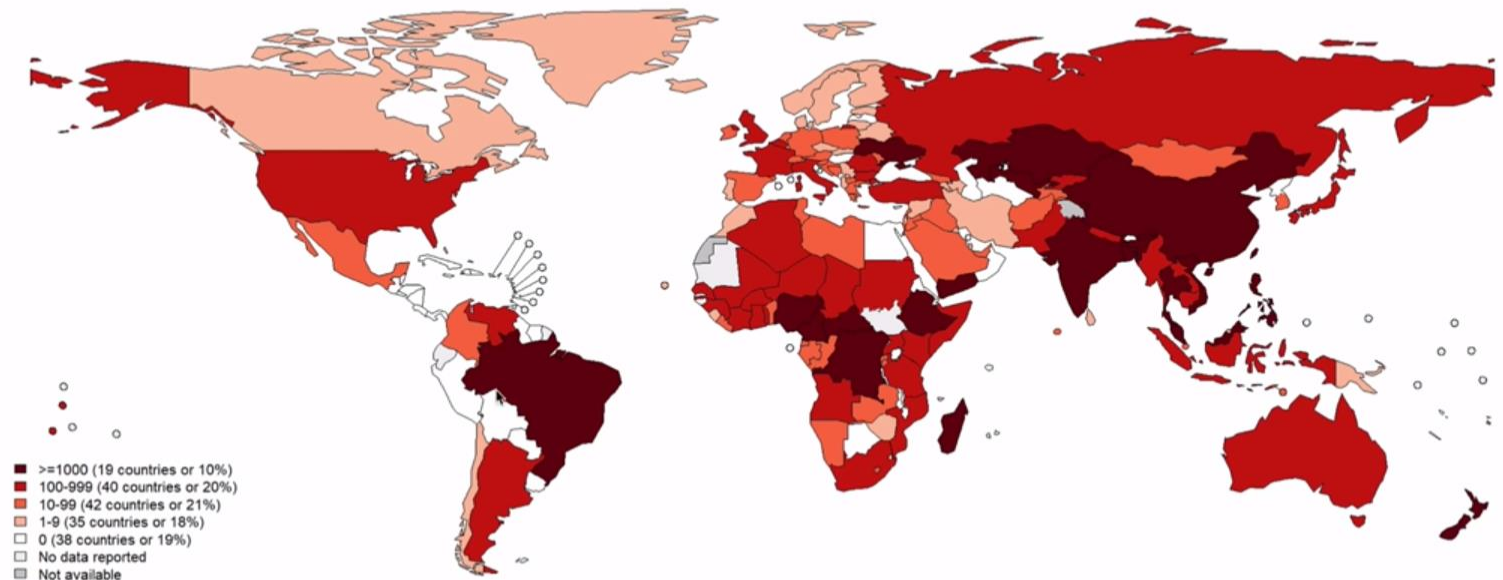
Padrões de infecção

- Padrão **AGUDO**: Sistêmico.

Sarampo

Number of reported measles cases (6M period)

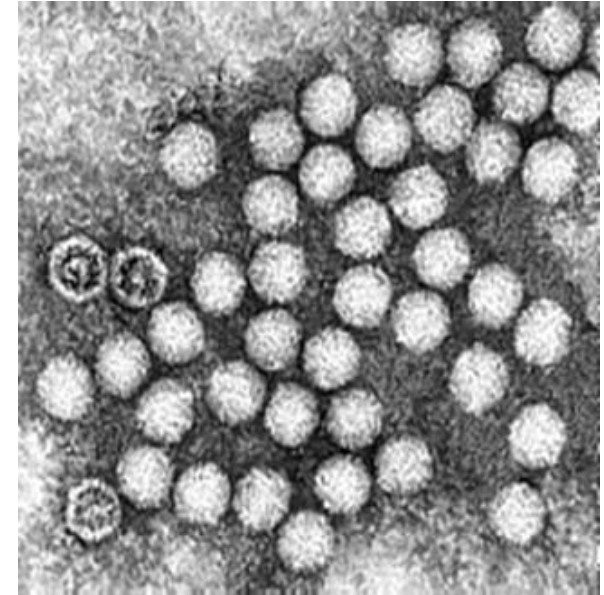
Top 10*	
Country	Cases
Brazil	13984
DR Congo	8651
Philippines	5054
Bangladesh	4108
Kazakhstan	3855
Viet Nam	2727
Nigeria	2448
Thailand	2035
Ukraine	1742
New Zealand	1711



Padrões de infecção

- Padrão **AGUDO**: Sistêmico.

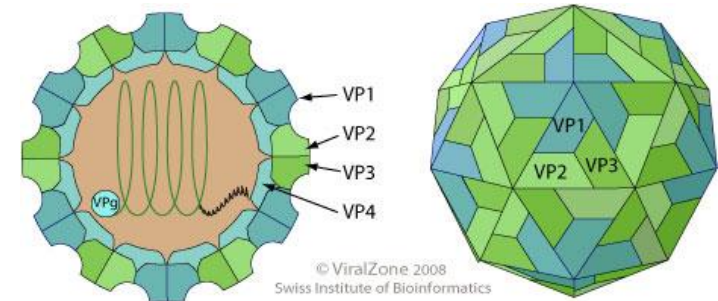
Poliomielite



Família: *Picornavidae*

Gênero: Enterovírus

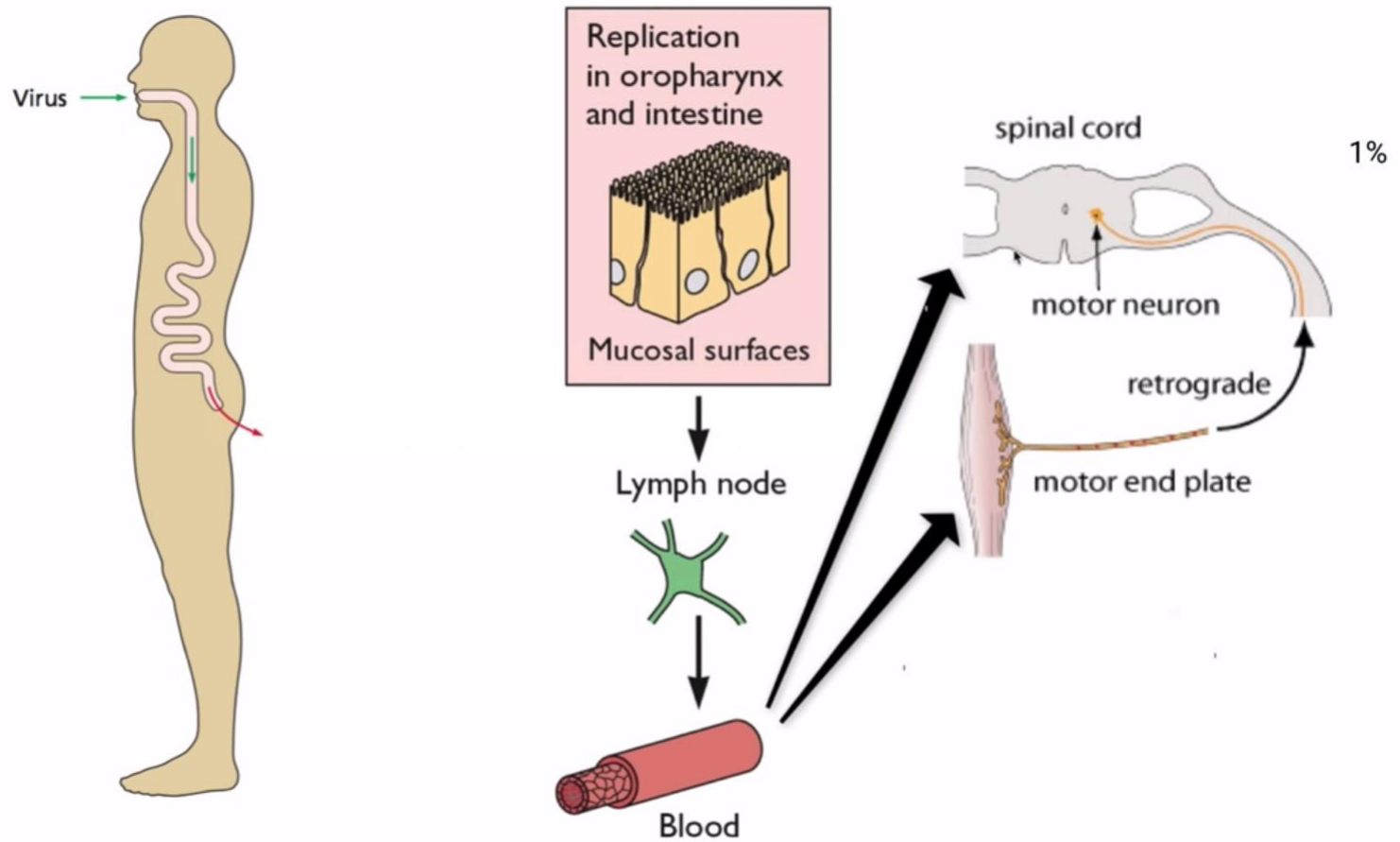
- Capsídeo icosaédrico, não envelopado, de 27-32nm.
- Resistente ao calor, frio, condições ácidas e relativa resistência à desinfecção.
- Genoma de RNA linear, de fita simples, (+).
- 3 sorotipos
- Principal via de transmissão: **Fecal-oral**.



Padrões de infecção

- Padrão **AGUDO**: Sistêmico.

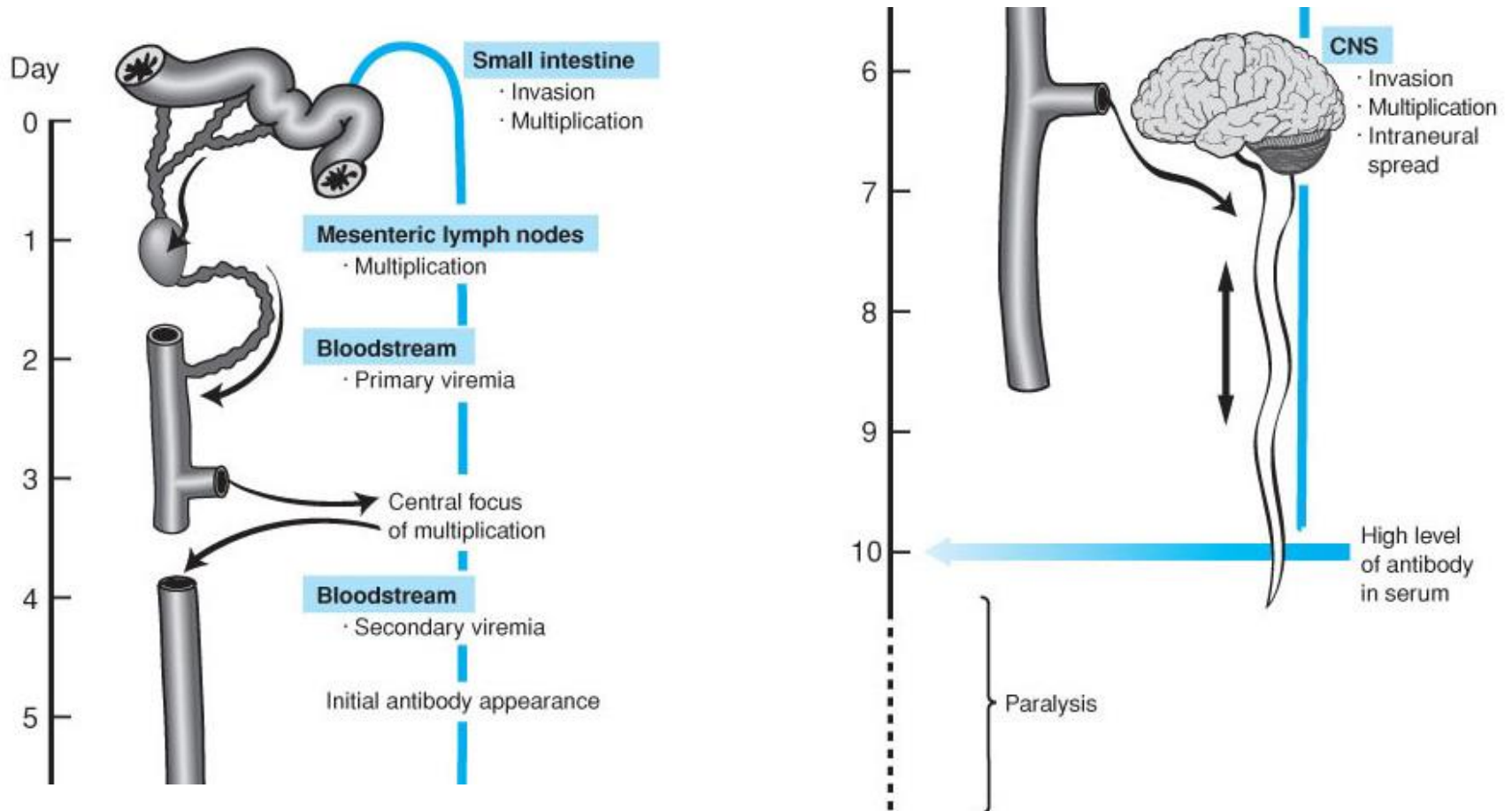
Poliomielite



Padrões de infecção

- Padrão **AGUDO**: Sistêmico.

Poliomielite



Padrões de infecção

- Padrão **AGUDO**: Sistêmico.

- **Enterovírus**: poliovírus, echovírus e coxsackievírus

Poliovírus (1, 2 e 3)

Echovírus 6, 7, 9, 11, 13, 16, 18, 25 e 30. (“Echo” acrônimo de “enteric cytopathogenic human orphan”)

Coxsackievírus A9, B1, B2, B3 e B4.

Enterovírus 70 e 71.

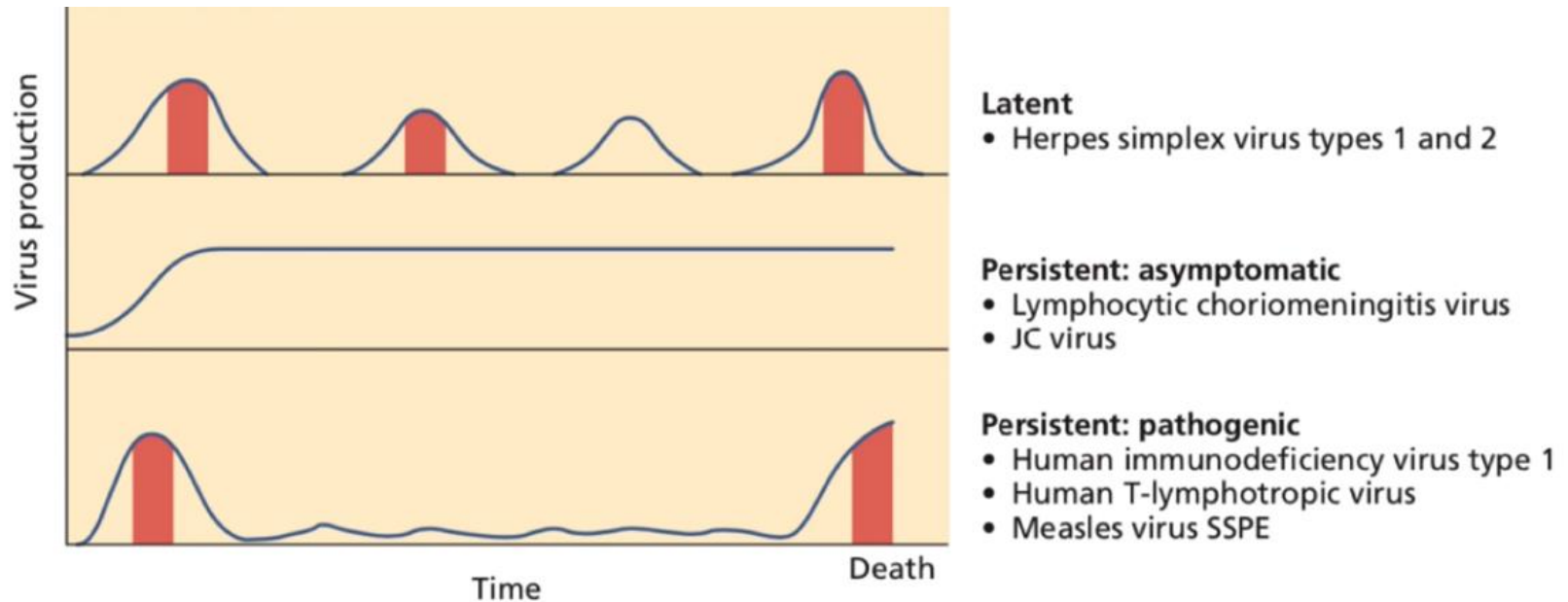
Outros...



**Principal causa de meningites virais confirmadas
(até 95% dos casos)**

Padrões de infecção

- Padrão **CRÔNICO**.



- Rápido estabelecimento de replicação viral (parece infecção aguda).
- A infecção não é eliminada (Existe doença?).
- Expressão e replicação contínua de genes virais. Produção de partículas virais.
- Persistência de genomas virais mesmo na ausência de expressão gênica.

Padrões de infecção

- Padrão **CRÔNICO**.

- Não existe um único mecanismo de persistência.
- Favorecida por falta de efeito citopático e resposta imune ineficiente.
- Presença de mecanismo virais de evasão e imunomodulação.
- Persistência de genomas virais mesmo na ausência de expressão gênica.
- Locais com reduzida atividade do sistema imune apresentam condições ideais para persistência.

Padrões de infecção

- Padrão **CRÔNICO**.

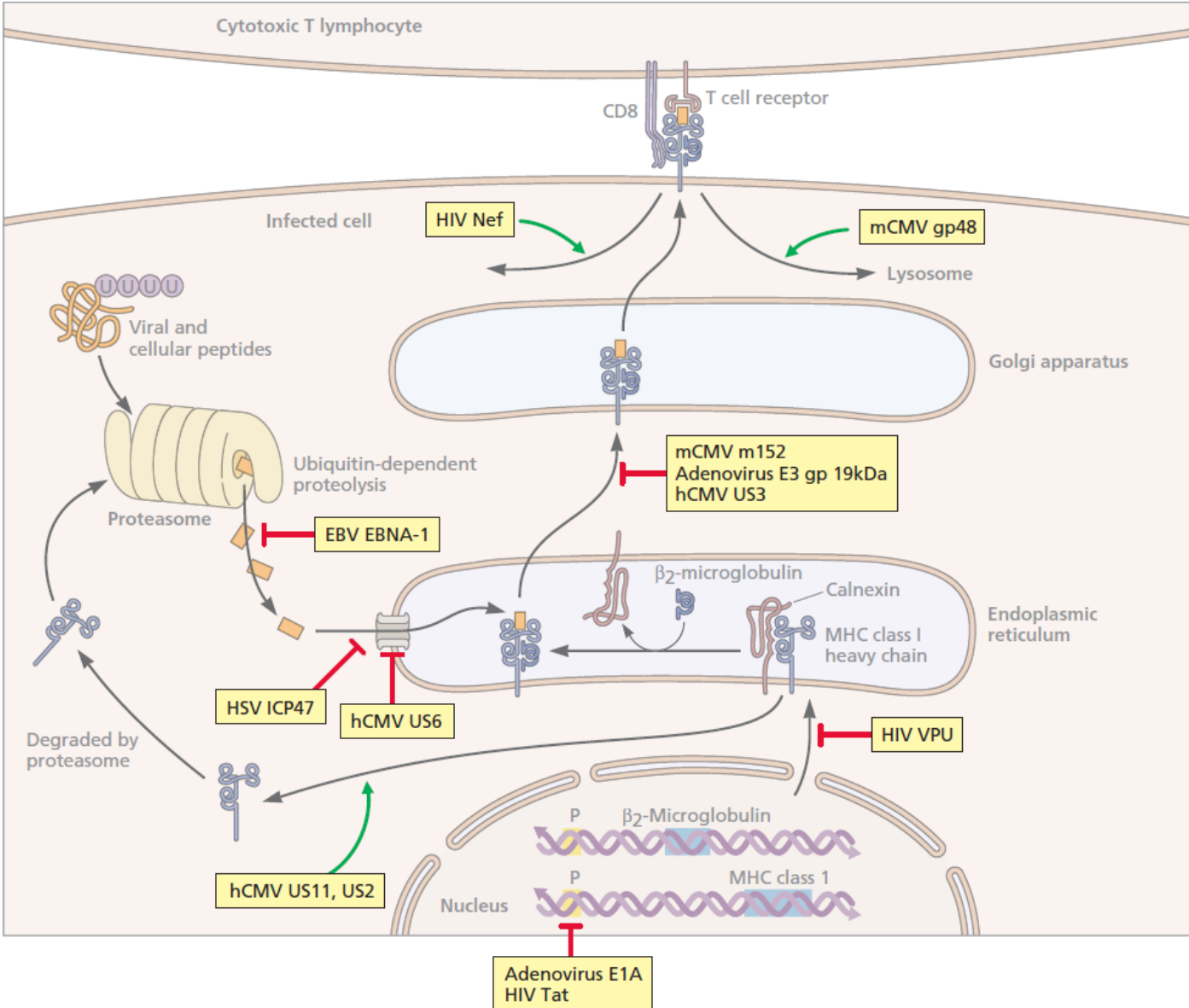
Table 5.2 Some persistent viral infections of humans

Virus	Site(s) of persistence	Consequence(s)
Adenovirus	Adenoids, tonsils, lymphocytes	None known
Epstein-Barr virus	B cells, nasopharyngeal epithelia	Burkitt's lymphoma, Hodgkin's disease
Human cytomegalovirus	Kidneys, salivary gland, lymphocytes, ^a macrophages, ^a stem cells, ^a stromal cells ^a	Pneumonia, retinitis
Hepatitis B virus	Liver, lymphocytes	Cirrhosis, hepatocellular carcinoma
Hepatitis C virus	Liver	Cirrhosis, hepatocellular carcinoma
Human immunodeficiency virus	CD4 ⁺ T cells, macrophages, microglia	AIDS
Herpes simplex virus types 1 and 2	Sensory and autonomic ganglia	Cold sore, genital herpes
Human T lymphotropic virus types 1 and 2	T cells	Leukemia, brain infections
Papillomavirus	Skin, epithelial cells	Papillomas, carcinomas
Polyomavirus BK	Kidneys	Hemorrhagic cystitis
Polyomavirus JC	Kidneys, central nervous system	Progressive multifocal leukoencephalopathy
Measles virus	Central nervous system	Subacute sclerosing panencephalitis, measles inclusion body encephalitis
Rubella virus	Central nervous system	Progressive rubella panencephalitis
Varicella-zoster virus	Sensory ganglia	Zoster (shingles), postherpetic neuralgia

^aProposed but not certain.

Padrões de infecção ▪ Padrão **CRÔNICO**: mecanismos de evasão.

- Restrição da apresentação de antígenos por MHC I.

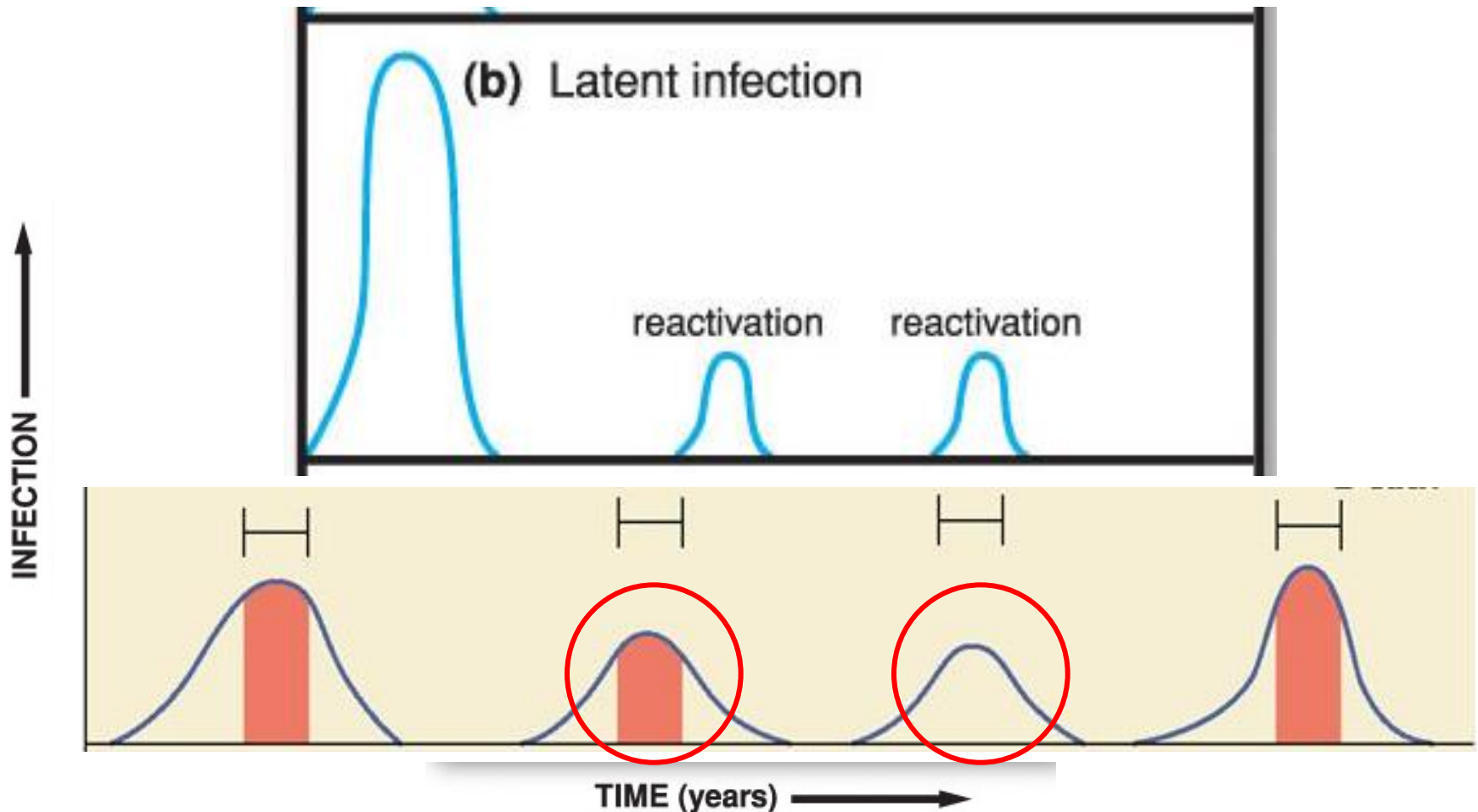


Padrões de infecção

- Padrão **CRÔNICO**.

HERPESVÍRUS: INFECÇÃO LATENTE

Latência - Estado transcricional e traducional único do vírus. O ciclo produtivo não funciona mas pode ser ativado a qualquer momento.



Padrões de infecção

- Padrão **CRÔNICO**.

HERPESVÍRUS: INFECÇÃO LATENTE

Table 1 | **Human herpesviruses**

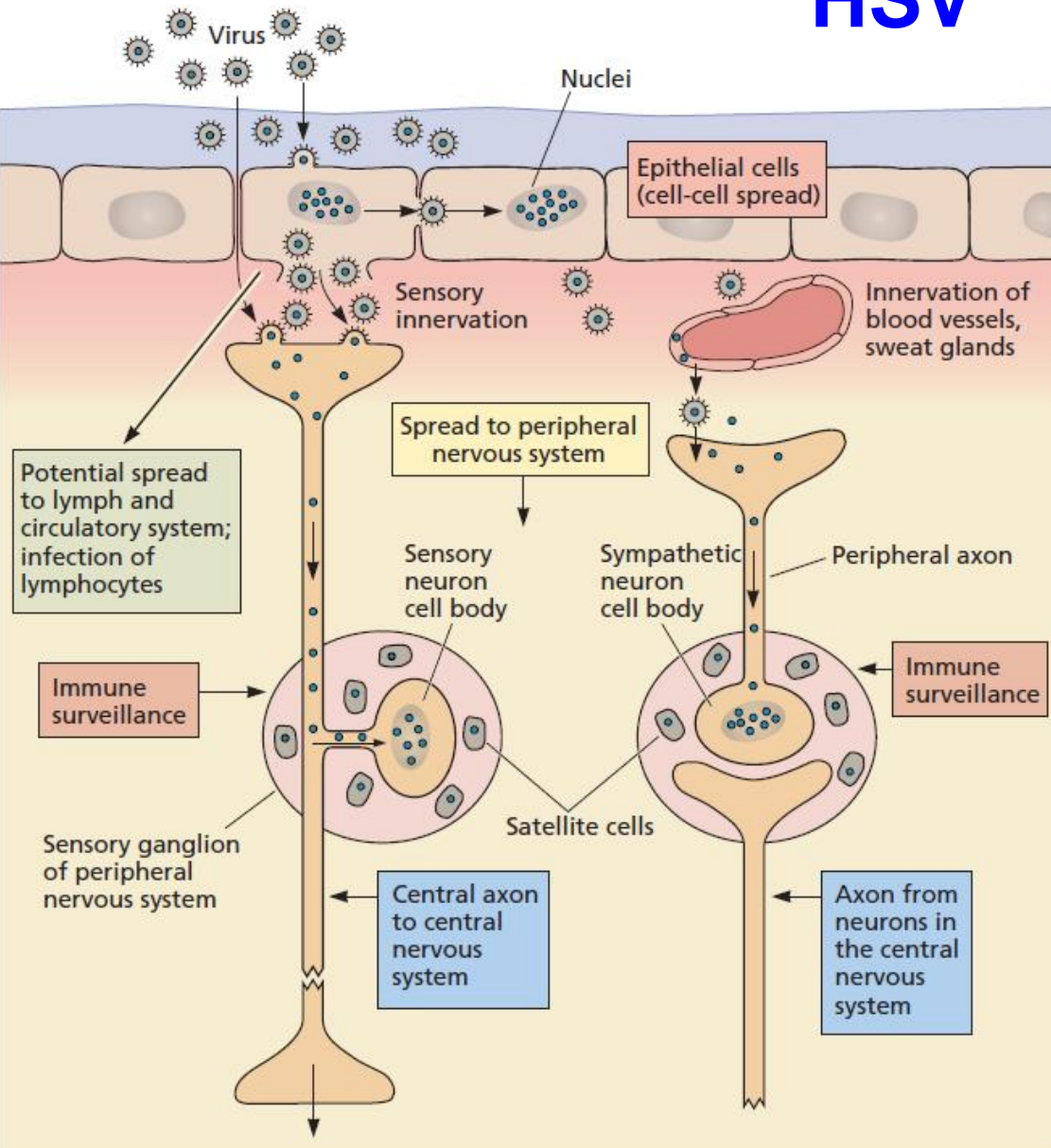
Name	Subfamily	Sequence characteristics		Cell types infected		Pathophysiology
		GC content	% coding	Lytic infection	Latent infection	
HSV-1 (HHV1)	α	68%	79	Epithelial cells	Neurons	Orofacial infections, encephalitis
HSV-2 (HHV2)	α	70%	79	Epithelial cells	Neurons	Genital and neonatal infections
VZV (HHV3)	α	46%	89	Epithelial cells	Neurons	Chickenpox, shingles
EBV (HHV4)	γ	59%	68	B cells, epithelial cells	B cells	Infectious mononucleosis, lymphoma, carcinoma
CMV (HHV5)	β	57%	79	Macrophages, lymphocytes, epithelial cells	Macrophages, lymphocytes, epithelial cells	Congenital infection, retinitis, hepatitis
HHV6	β	42%	79 (subtype A); 82 (subtype B)	CD4 ⁺ T cells	Monocytes, macrophages	Exanthem subitum
HHV7	β	36%	79	T cells	T cells	Exanthem subitum
HHV8	γ	53%	83	Lymphocytes	Lymphocytes	Kaposi's sarcoma

CMV, cytomegalovirus; EBV, Epstein–Barr virus; HHV, human herpesvirus; HSV, herpes simplex virus; VZV, varicella-zoster virus.

Padrões de infecção ▪ Padrão **CRÔNICO**: mecanismos de evasão.

HSV

- Latência (+) em locais com limitada vigilância imunológica.



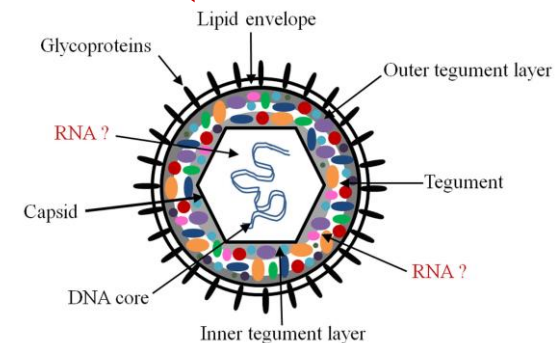
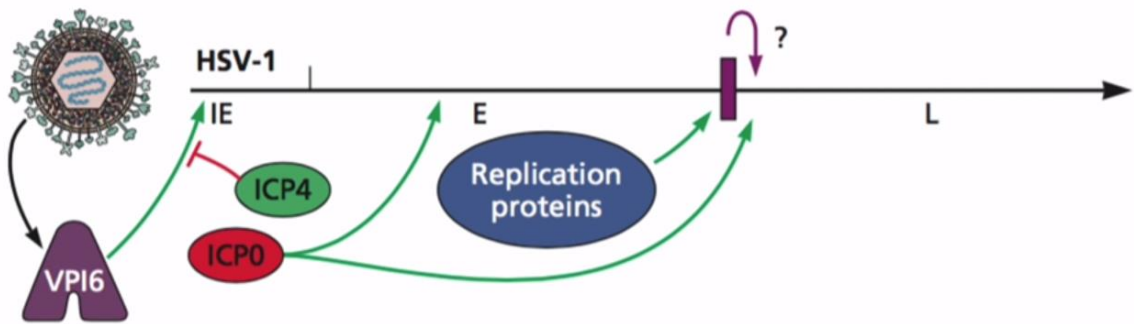
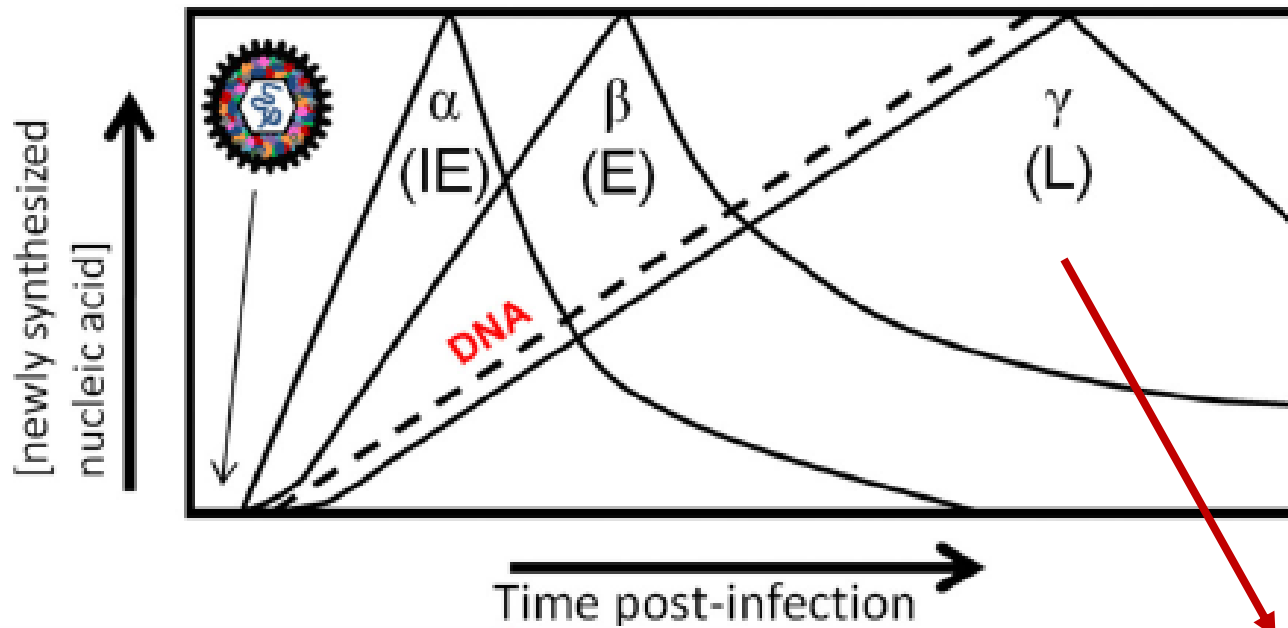
- Reativação por estresse físico (UV, dano físico), emocional e hormonal.
- Estímulo de proteínas necessárias para retomar o programa transcricional.

Padrões de infecção ▪ Padrão **CRÔNICO**: mecanismos de evasão.

HSV

- Latência (+) em locais com limitada vigilância imunológica.
- **Reativação**

- Ciclo viral: expressão dos genes precoces imediatos, precoces e tardios

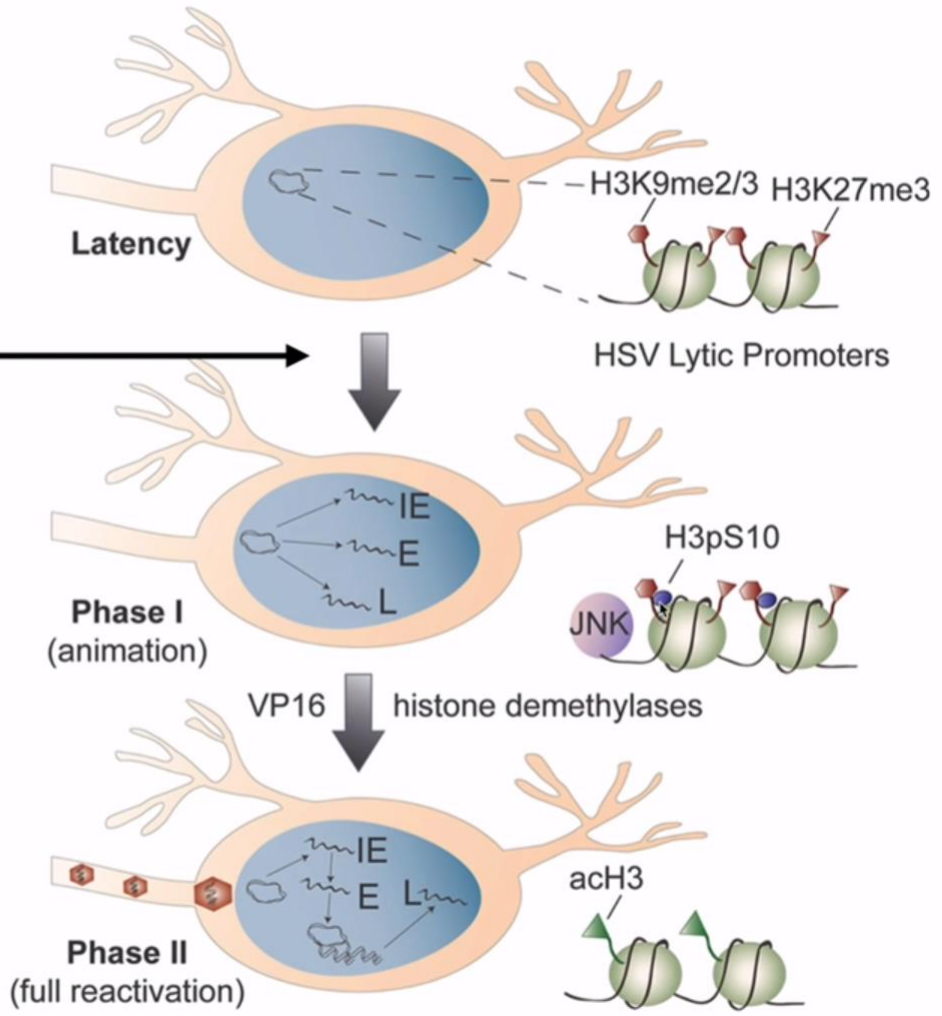


Padrões de infecção ▪ Padrão **CRÔNICO**: mecanismos de evasão.

HSV

- Latência (+) em locais com limitada vigilância imunológica.
- **Reativação**

**Neuronal stress
Kinase activation**



Padrões de infecção ▪ Padrão **CRÔNICO**: mecanismos de evasão.

EBV

- Latência (+) em locais com limitada vigilância imunológica.

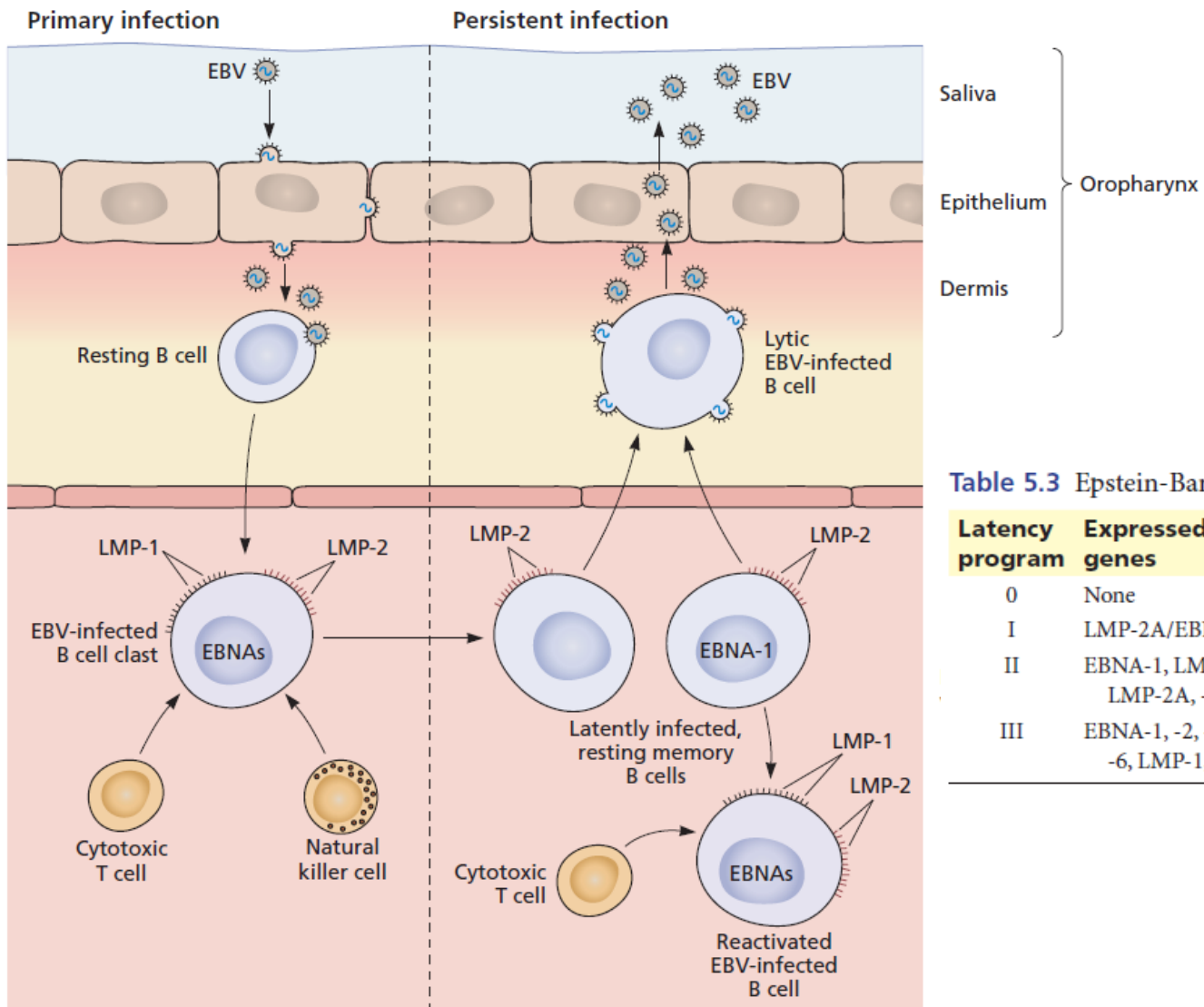


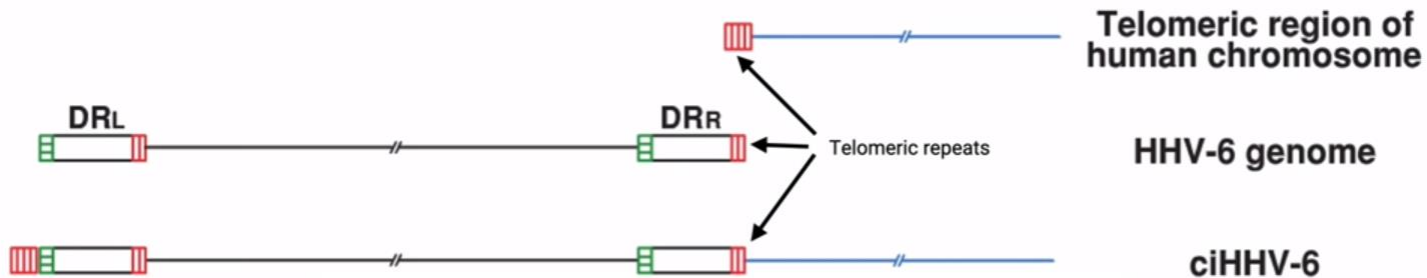
Table 5.3 Epstein-Barr latency programs

Latency program	Expressed viral genes	Disease(s)
0	None	None
I	LMP-2A/EBNA-1	Burkitt's Lymphoma
II	EBNA-1, LMP-1, LMP-2A, -2B	Hodgkin's disease, nasopharyngeal carcinoma
III	EBNA-1, -2, -3, -4, -5, -6, LMP-1, -2A, 2B	Infectious mononucleosis, AIDS-related immunoblastic B cell lymphoma

Padrões de infecção

- Padrão **CRÔNICO**: **mecanismos de evasão**.
 - Outros mecanismos de persistência.

HHV-6 integration



- Integra nos telômeros de determinados tipos celulares.
- ~1% de transmissão pela via germinativa.
- Possível estratégia de latência e transmissão.
- Mecanismo geral para retrovírus.

Padrões de infecção

- Padrão **CRÔNICO**: mecanismos de evasão.
- Outros mecanismos de persistência.

TABLE 1 Clinical syndromes associated with HHV-6 infections

Stage of HHV-6 infection	Putative pathogenic effect	Associated disease ^a
Congenital infection	Direct/indirect ^b	CNS developmental defects ^c
Postnatal primary infection	Direct	Exanthema subitum (roseola infantum, sixth disease) Fever, seizures Mild gastrointestinal and respiratory-tract symptoms Thrombocytopenia, infectious mononucleosis-like syndrome Hepatitis, gastroenteritis, colitis Meningoencephalitis and encephalitis Hemophagocytic syndrome ^c Temporal lobe epilepsy ^c
Acute reactivation	Direct	Fever Rash Thrombocytopenia, leukopenia, anemia, bone-marrow suppression Hepatitis Encephalitis, neurocognitive dysfunction Retinitis Pneumonitis Gastroenteritis, colitis Temporal-lobe epilepsy ^c
	Indirect	Drug-induced hypersensitivity syndrome Allograft rejection ^c Graft-versus-host disease ^c Thrombotic microangiopathy ^c Higher incidence and severity of infections with CMV, fungi, and other opportunistic pathogens ^c
Chronic infection	Indirect	Multiple sclerosis ^c Hashimoto's thyroiditis ^c Myocarditis, cardiomyopathy ^c Chronic fatigue syndrome ^c Acceleration of evolution to AIDS in HIV-positive individuals ^c

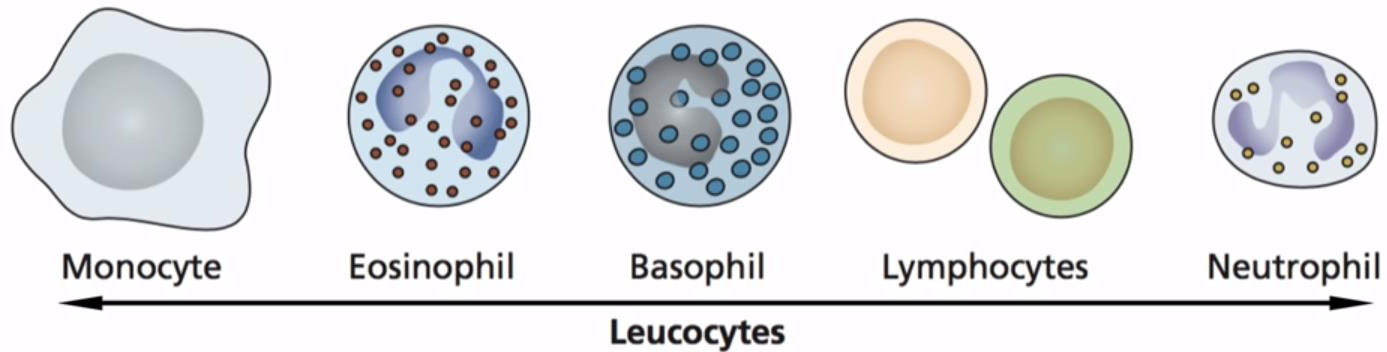
^aCNS, central nervous system; CMV, human cytomegalovirus; AIDS, acquired immunodeficiency syndrome; HIV, human immunodeficiency virus.

^bIndirect effect is mainly related to putative immune dysfunction.

^cTo be confirmed.

Padrões de infecção

- Padrão **CRÔNICO**: mecanismos de evasão.



- Muitos vírus infectam células do sistema imune.
- Sarampo infecta APC.
- HIV infecta Linfócitos T CD4+, macrófagos e APC.

Padrões de infecção

- Padrão **CRÔNICO**: mecanismos de evasão.
- Infecção de locais com limitada atividade imunológica.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

BRIEF REPORT

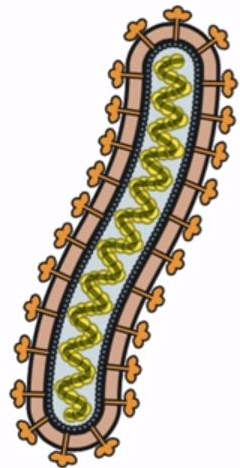
Persistence of Ebola Virus in Ocular Fluid during Convalescence

Jay B. Varkey, M.D., Jessica G. Shantha, M.D., Ian Crozier, M.D., Colleen S. Kraft, M.D., G. Marshall Lyon, M.D., Aneesh K. Mehta, M.D., Gokul Kumar, M.D., Justine R. Smith, M.B., B.S., Ph.D., Markus H. Kainulainen, Ph.D., Shannon Whitmer, Ph.D., Ute Ströher, Ph.D., Timothy M. Uyeki, M.D., M.P.H., M.P.P., Bruce S. Ribner, M.D., M.P.H., and Steven Yeh, M.D.

SUMMARY

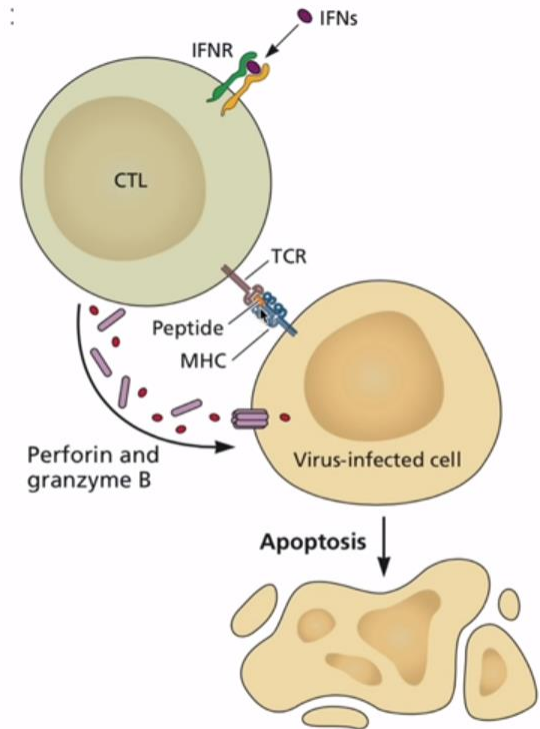
Among the survivors of Ebola virus disease (EVD), complications that include uveitis can develop during convalescence, although the incidence and pathogenesis of EVD-associated uveitis are unknown. We describe a patient who recovered from EVD and was subsequently found to have severe unilateral uveitis during convalescence. Viable *Zaire ebolavirus* (EBOV) was detected in aqueous humor 14 weeks after the onset of EVD and 9 weeks after the clearance of viremia.

- Também detectado em testículos



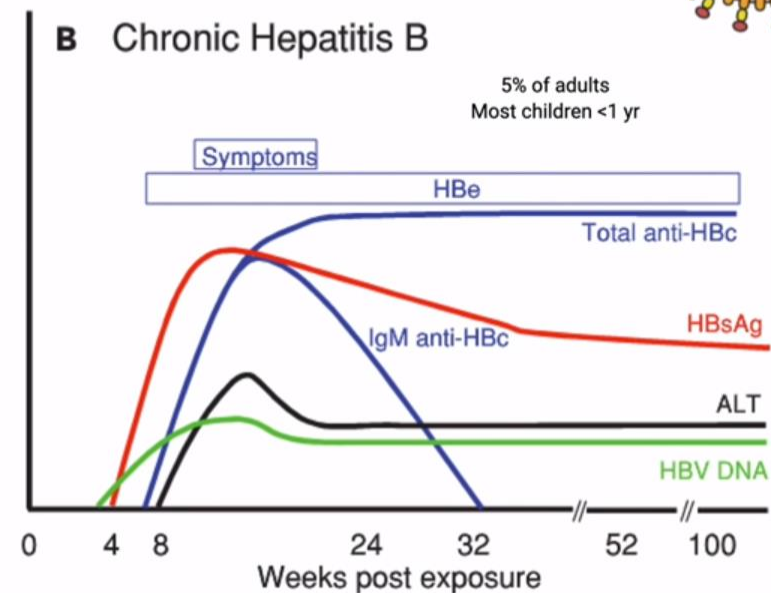
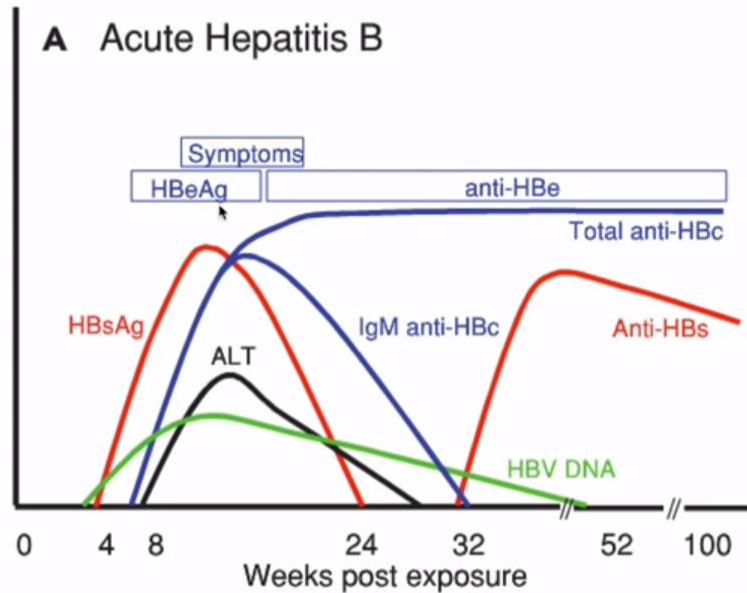
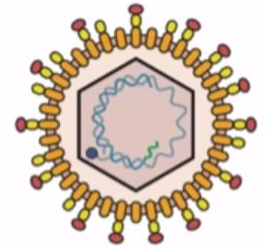
Padrões de infecção

- Padrão **CRÔNICO**: mecanismos de evasão.
 - Mudança de epítopos.



Padrões de infecção

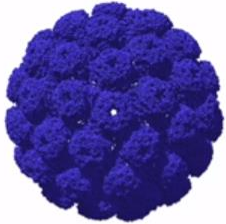
- Padrão **CRÔNICO**: mecanismos de evasão.
- Efeito da via e momento da infecção.



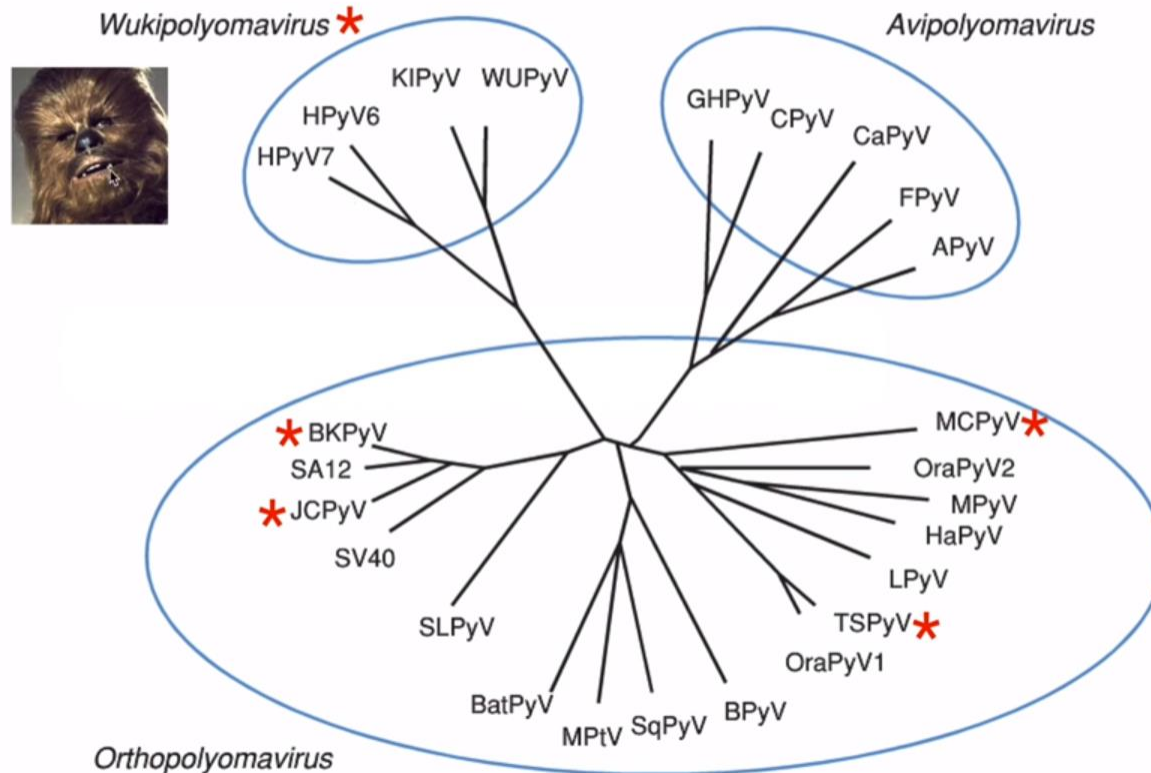
ALT = alanine transaminase

Padrões de infecção

- Padrão **CRÔNICO**: mecanismos de evasão.



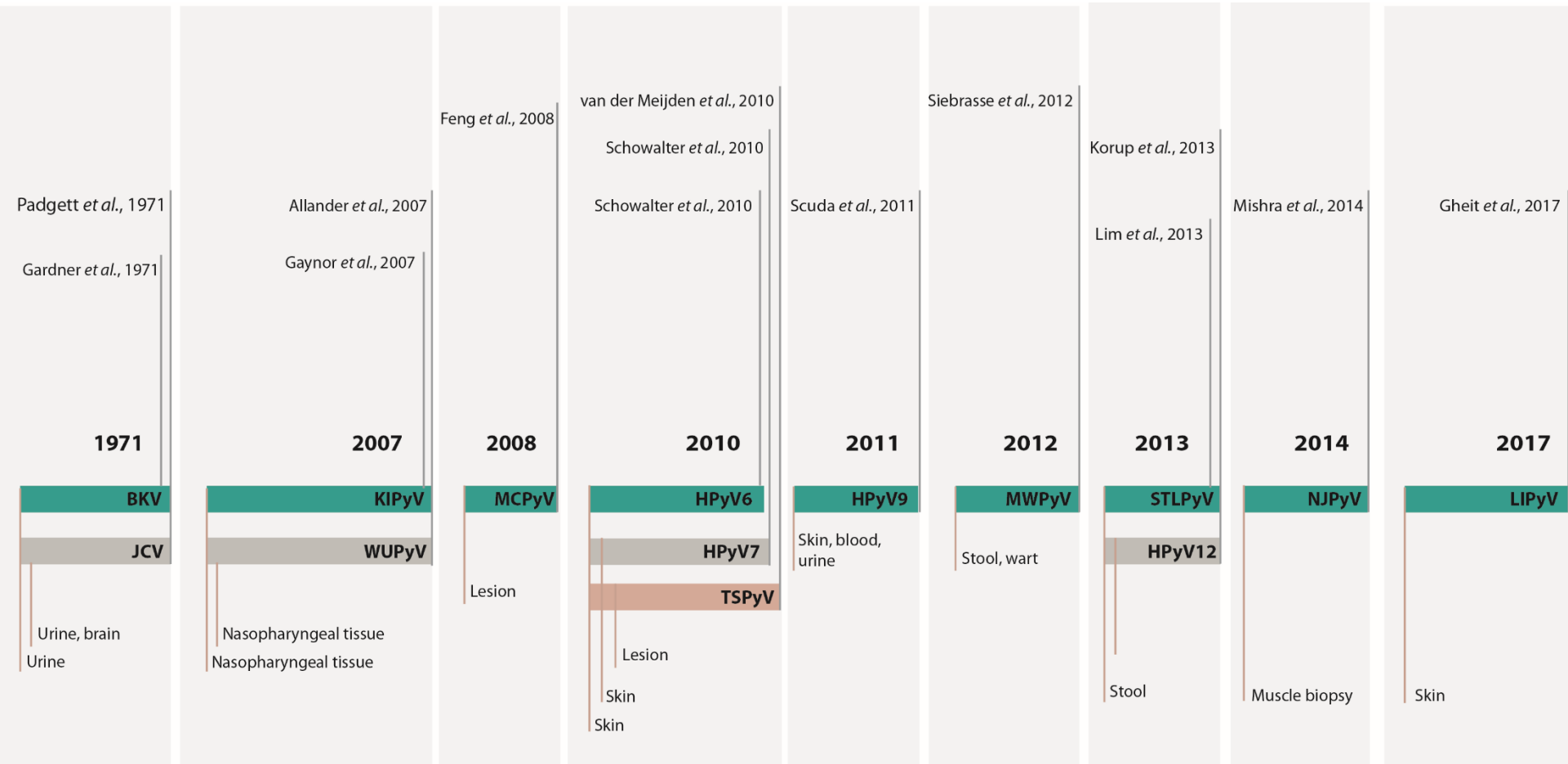
Polyomavirus



- Infectam células dos sistema respiratório, pele, intestino e rins.
- Mecanismo de persistência desconhecido.

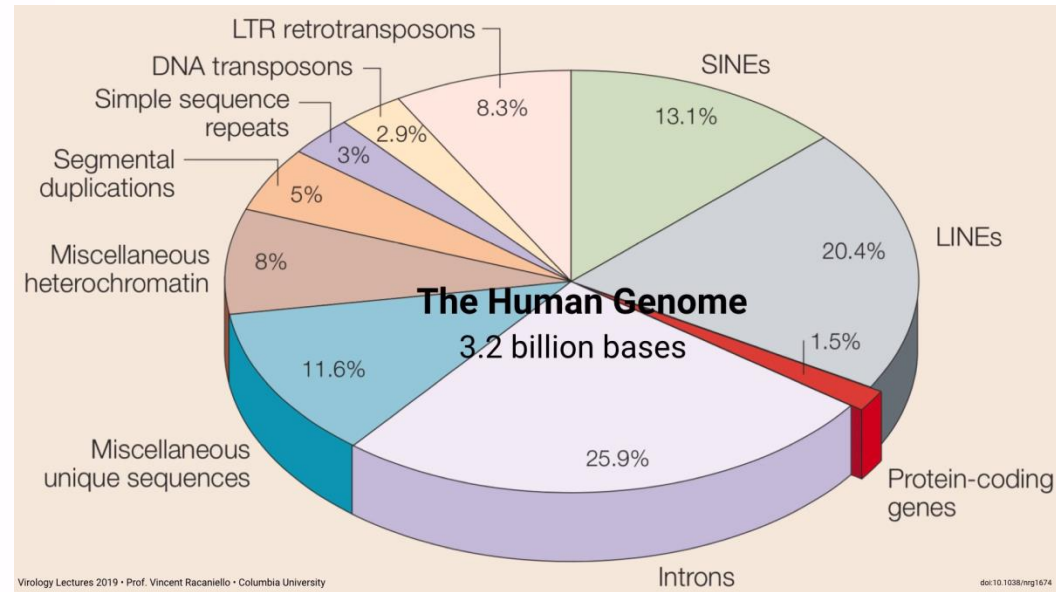
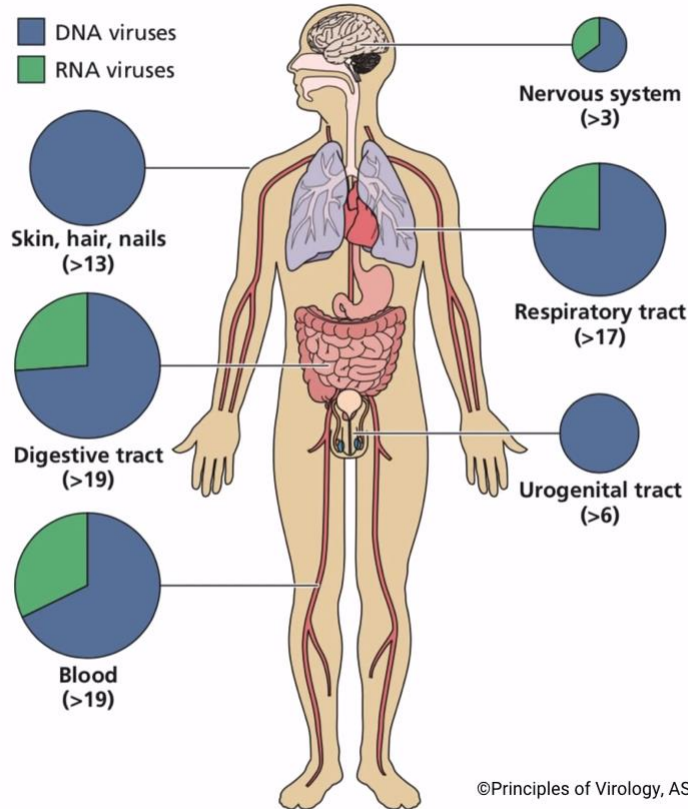
Padrões de infecção

- Padrão **CRÔNICO**: mecanismos de evasão.



Padrões de infecção

- Estamos infectados de maneira crônica por diversos tipos de vírus.



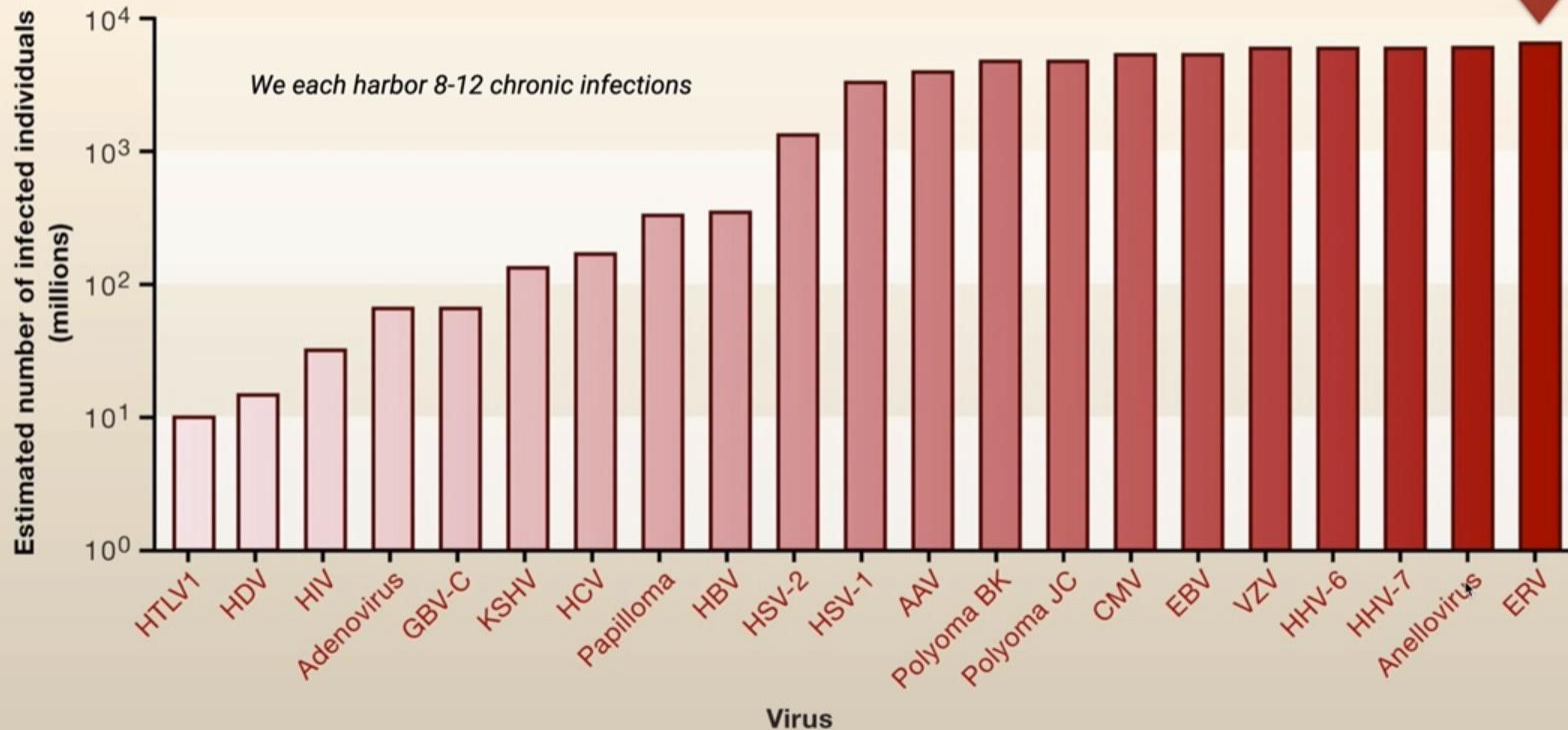
Padrões de infecção

- Estamos infectados de maneira crônica por diversos tipos de vírus.

Everyone



Estimated burden of chronic viral infection in humans



Obrigado!!!