



DEPARTAMENTO DE
MICroBiologia
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO



Relações hospedeiro-parasita: Fatores de virulência do patógeno

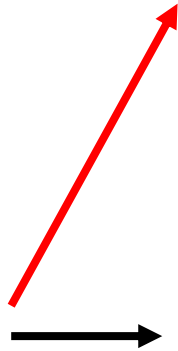
Enrique Boccardo

Depto. Microbiologia – ICB/USP

eboccardo@usp.br

Capítulos 24 e 25 de Biologia Molecular da
Célula (Alberts e cols.) 5ta Edição.

VIRULÊNCIA



É a capacidade relativa de um agente causar doença.

Existem diferentes tipos:

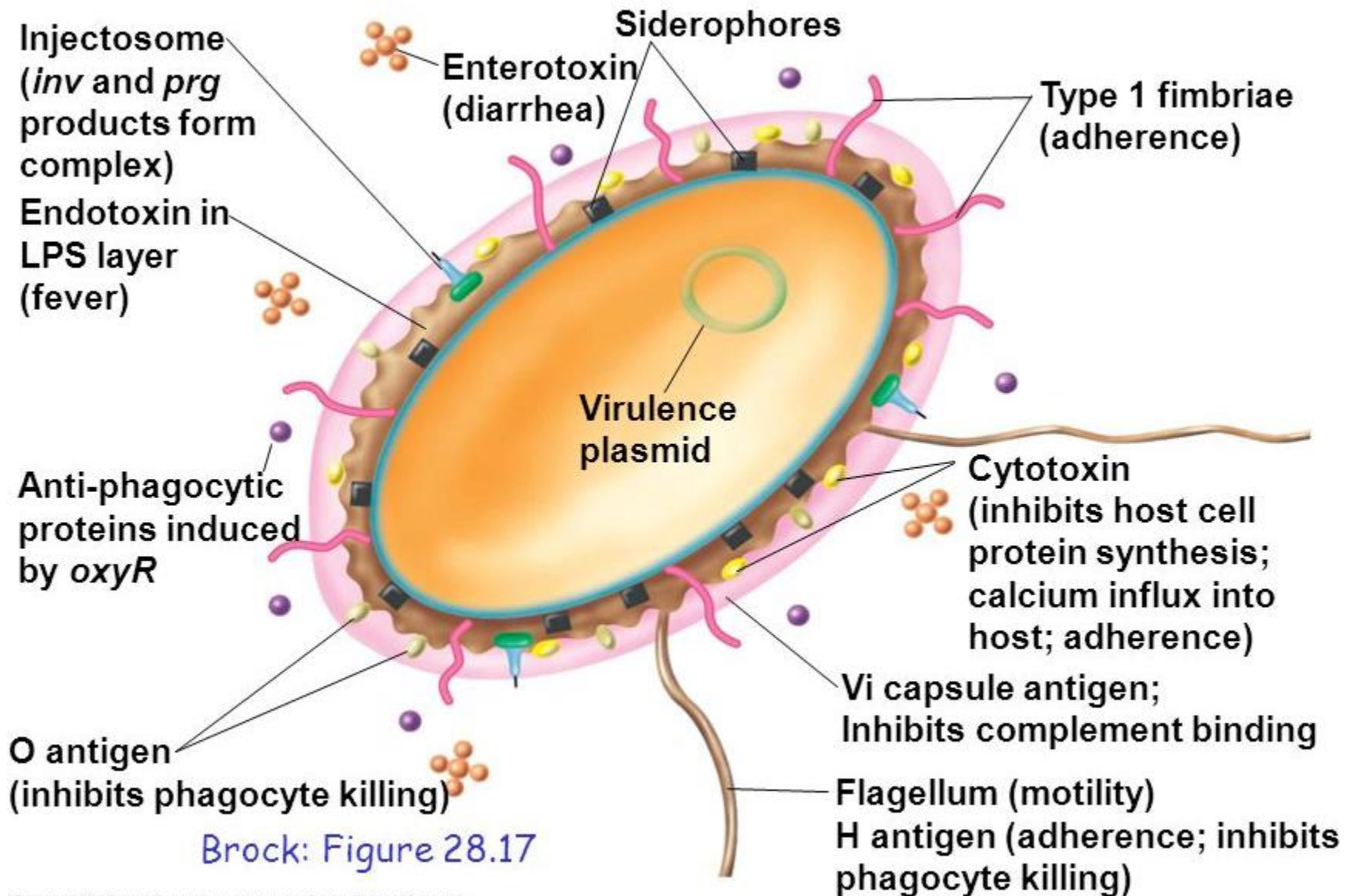
- Morte rápida
- Falência de órgãos
- Indução de tumores

Fatores de Virulência

São moléculas expressas e secretadas por agentes patogênicos (bactéria, vírus, fungos e protozoários) que permitem que os mesmos:

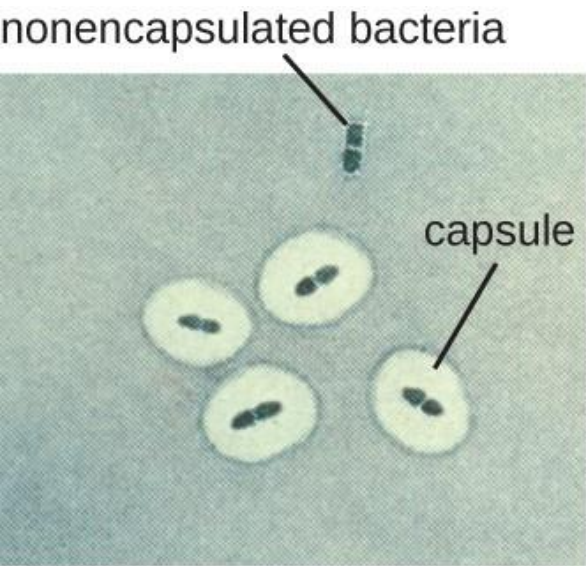
- Colonizem um nicho no hospedeiro (incluindo adesão à células)
- Tenham maior capacidade replicativa
- Evadam ou inibam o sistema imune (latência, persistência)
- Entrem e saiam da célula (agentes intracelulares)
- Entrem e saiam do organismo (outros agentes)
- Sejam transmitidos
- Obtenham nutrientes do hospedeiro

Fatores de Virulência

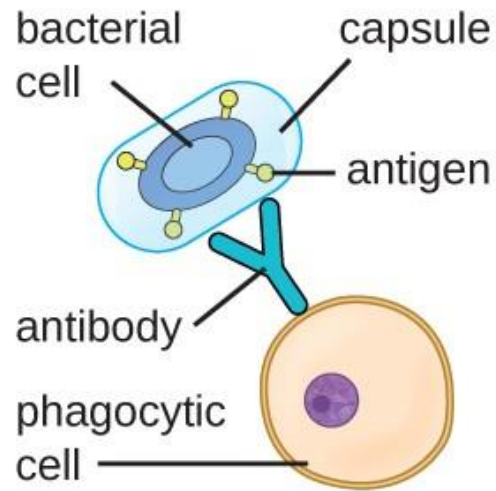


Brock: Figure 28.17

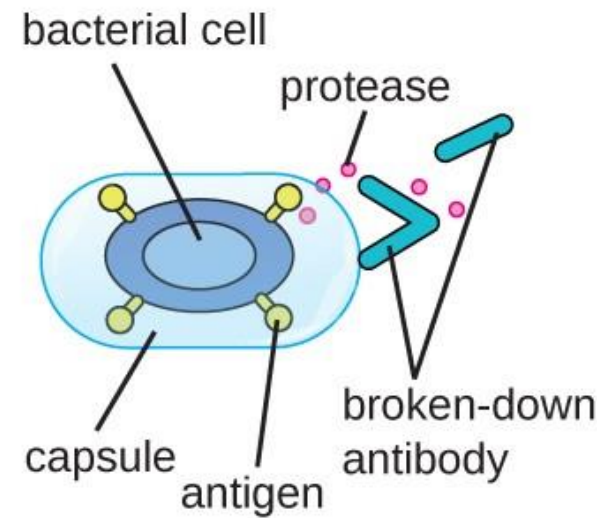
Fatores de Virulência



(a)



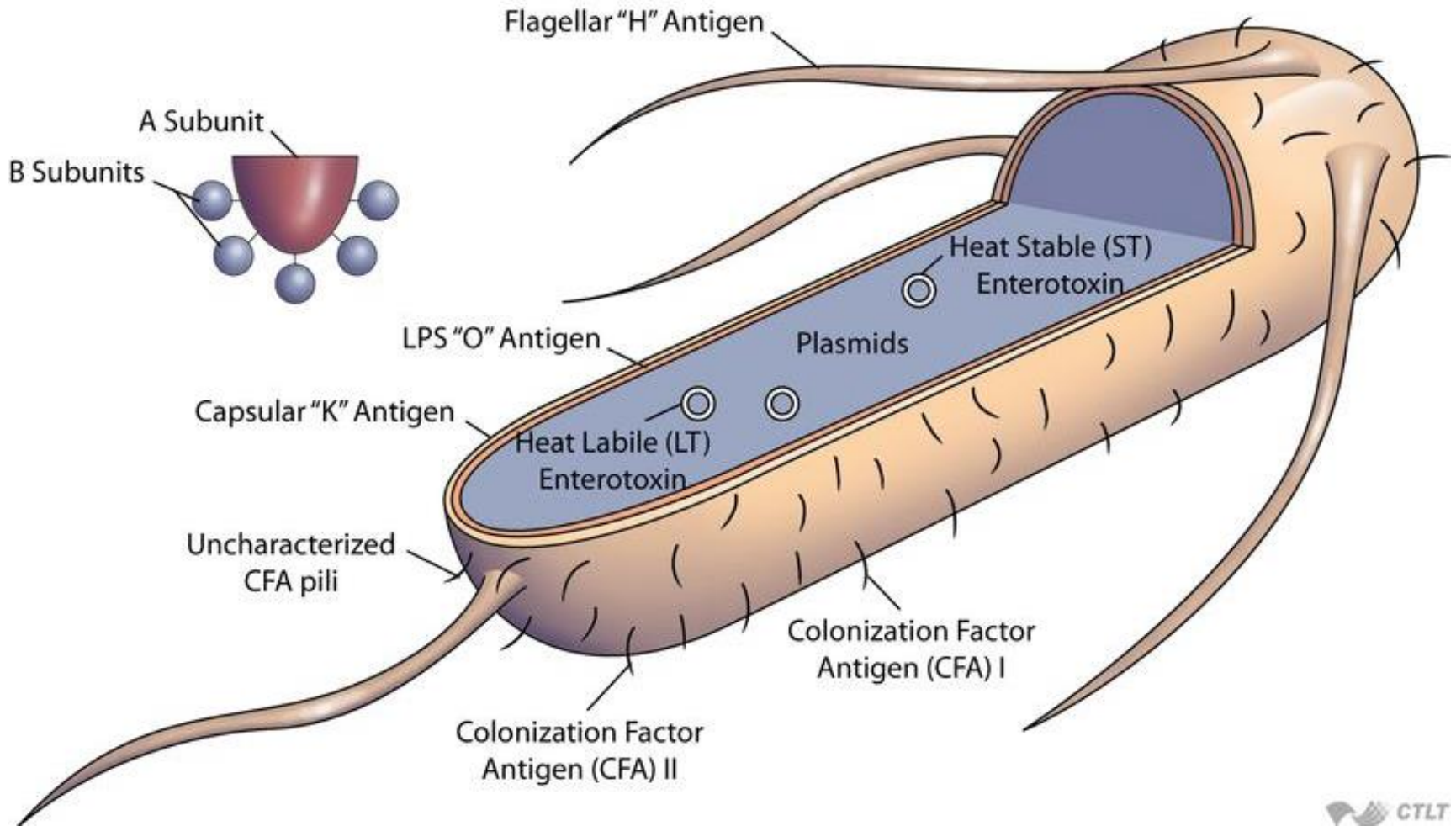
(b)



(c)

Fatores de Virulência

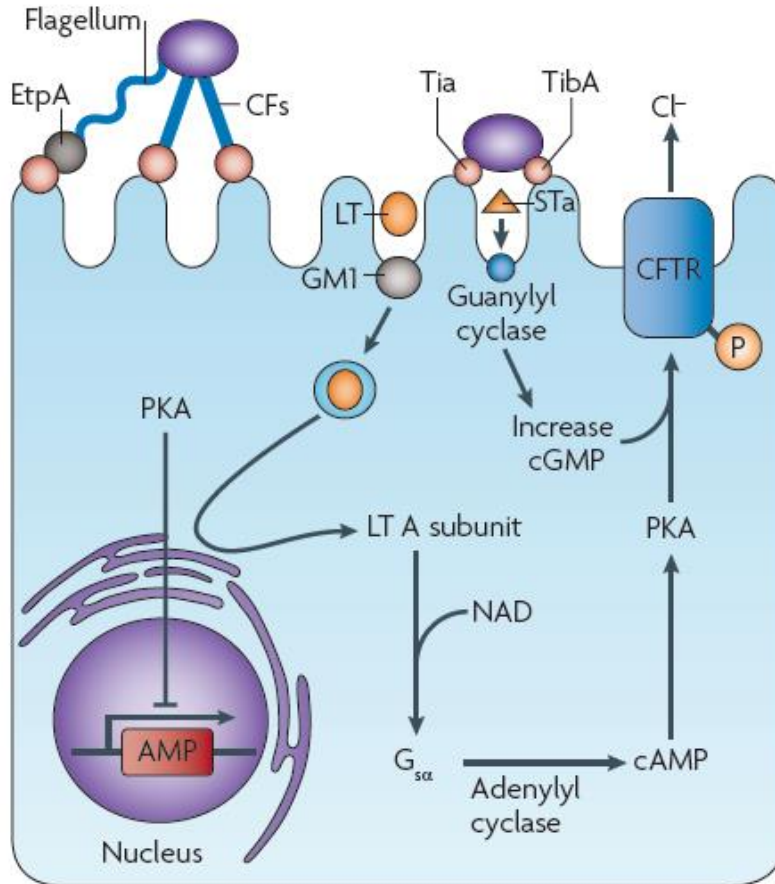
E. coli enterotóxica



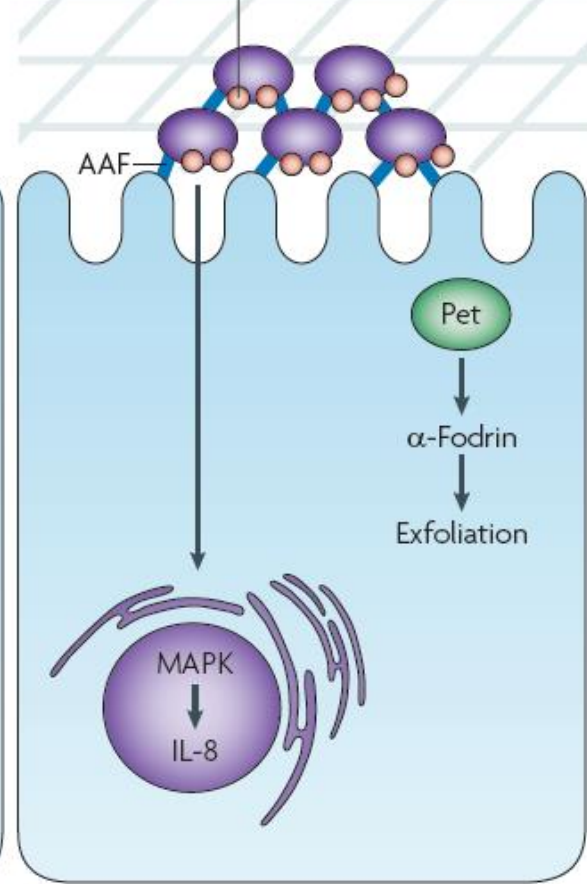
E. coli

Fatores de Virulência

a ETEC
Escherichia coli enterotoxigénica



b EAEC
Biofilm
Escherichia coli enteroagregativa



Pathogenic mechanisms of enterotoxigenic, enteroagregativa and diffusely adherent *Escherichia coli*. a | Enterotoxigenic *Escherichia coli* (ETEC) becomes anchored to enterocytes of the small bowel through colonization factors (CFs) and an adhesin that is found at the tip of the flagella (EtpA). Tighter adherence is mediated through Tia and TibA. Two toxins, heat-labile enterotoxin (LT) and heat-stable enterotoxin (ST), are secreted and cause diarrhoea through cyclic AMP (cAMP)- and cyclic GMP (cGMP)-mediated activation of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR). b | Enteroagregativa *E. coli* (EAEC) attaches to enterocytes in both the small and large bowels through aggregative adherence fimbriae (AAF) that stimulate a strong interleukin-8 (IL-8) response, allowing biofilms to form on the surface of cells. Plasmid-encoded toxin (Pet) is a serine protease autotransporter of the Enterobacteriaceae (SPATE) that targets α-fodrin (also known as SPTAN1), which disrupts the actin cytoskeleton and induces exfoliation.

Fatores de Virulência

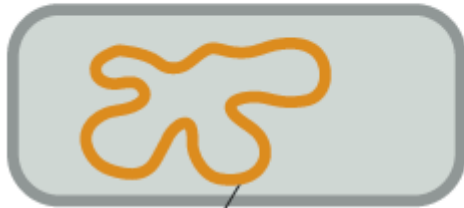
Table 1 | ***E. coli* virulence factors: colonization and fitness factors**

Factor	Pathotype	Activity/effect
IcsA (VirG)	EIEC	Nucleation of actin filaments
Intimin	EPEC, EHEC	Adhesin, induces T _H 1 response; 10 variants described
Dr adhesins	DAEC, UPEC	Adhesin, binds to decay-accelerating factor (DAF), activates PI-3-kinase, induces MICA; >10 Dr adhesins described
P (Pap) fimbriae	UPEC	Adhesin; induces cytokine expression
CFAs	ETEC	Adhesin, >20 different factors designated CFA, CS or PCF
Type-1 fimbriae	All	UPEC adhesin; binds to uroplakin
F1C fimbriae	UPEC	Adhesin
S fimbriae	UPEC, MNEC	Adhesin
Bundle-forming pilus (BFP)	EPEC	Type IV pilus
Aggregative adherence fimbriae	EAEC	Adhesin; >4 subtypes
Paa	EPEC, EHEC	Adhesin
ToxB	EHEC	Adhesin
Efa-1/LifA	EHEC	Adhesin
Long polar fimbriae (LPF)	EHEC, EPEC	Adhesin
Saa	EHEC	Adhesin
OmpA	MNEC, EHEC	Adhesin
Curli	Various	Adhesin; binds to fibronectin
IbeA, B, C	MNEC	Promotes invasion
AsIA	MNEC	Promotes invasion
Dispersin	EAEC	Promotes colonization; aids mucous penetration
K antigen capsules	MNEC	Antiphagocytic; >80 K types
Aerobactin	EIEC	Iron acquisition, siderophore
Yersiniabactin	Various	Iron acquisition, siderophore
IreA	UPEC	Iron acquisition, siderophore receptor
IroN	UPEC	Iron acquisition, siderophore receptor
Chu (Shu)	EIEC, UPEC, MNEC	Iron acquisition, haem transport
Flagellin	All	Motility; induces cytokine expression through TLR5; >50 flagella (H) serotypes
Lipopolysaccharide	All	Induces cytokine expression through TLR4; >180 O types

CFA, colonization factor antigen; CS, coli surface antigen; MICA, MHC class I chain-related gene A; PCF, putative colonization factor; PI-3-kinase, phosphatidylinositol 3-kinase; TLR, Toll-like receptor.

Fatores de Virulência

E. coli



Cromossomo

Shigella flexneri



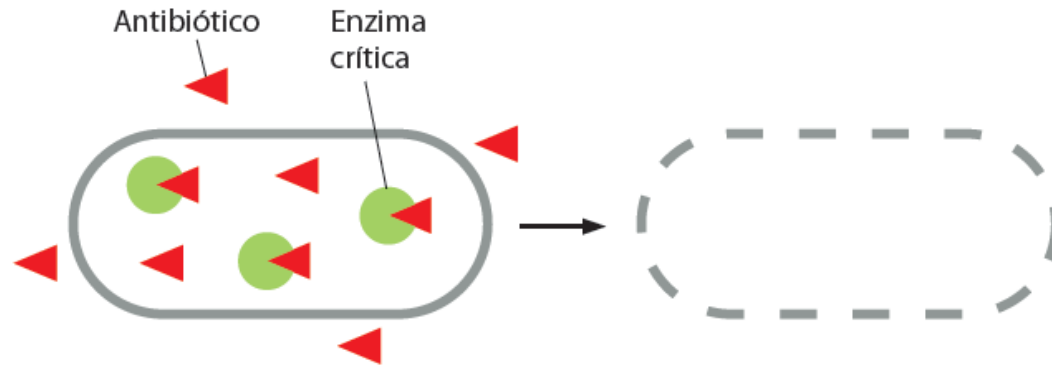
Plasmídeo de virulência contendo genes de virulência

Salmonella enterica

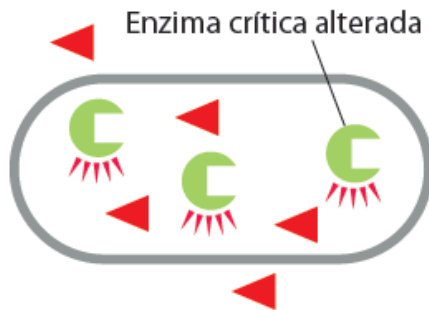


Ilhas de patogenicidade contendo genes de virulência

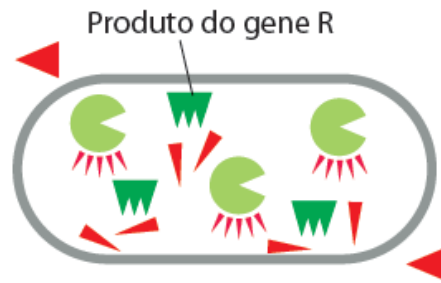
Fatores de Virulência



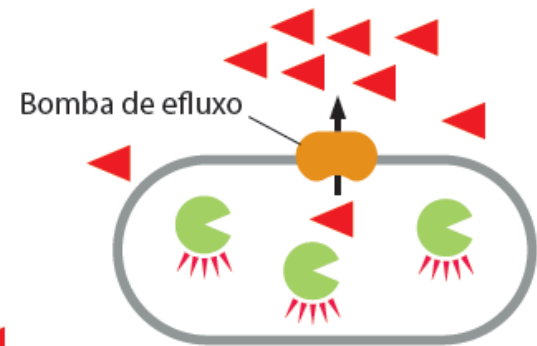
(A) Antibiótico mata a bactéria tipo selvagem



(B) Resistência ao antibiótico



(C) Resistência ao antibiótico



(D) Resistência ao antibiótico

Fatores de Virulência

Table 2. Antimicrobial resistance patterns in 173 *Escherichia coli* strains isolated from diarrheic calves in Brazil

Antimicrobial agent	Frequency of resistance (%)
Cephalothin	46.1
Tetracycline	45.7
Trimethoprim-sulfaadiazine	43.3
Ampicillin	41.0
Nitrofurantoin	34.1
Streptomycin	32.4
Neomycin	26.0
Kanamycin	23.1
Gentamycin	21.4
Nalidixic acid	13.8

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.

Fatores de Virulência

Estirpes **virulentas** causam doença – *gripe espanhola*

Estirpes **avirulentas** ou **atenuadas** não causam doença, mas são capazes de infectar organismos - *vacinas*

A virulência depende:

- do vírus (alguns variantes são mais virulentos que outros)
- da dose ou carga viral recebida pelo hospedeiro
- da via de inoculação
- da suscetibilidade do hospedeiro

Fatores de Virulência

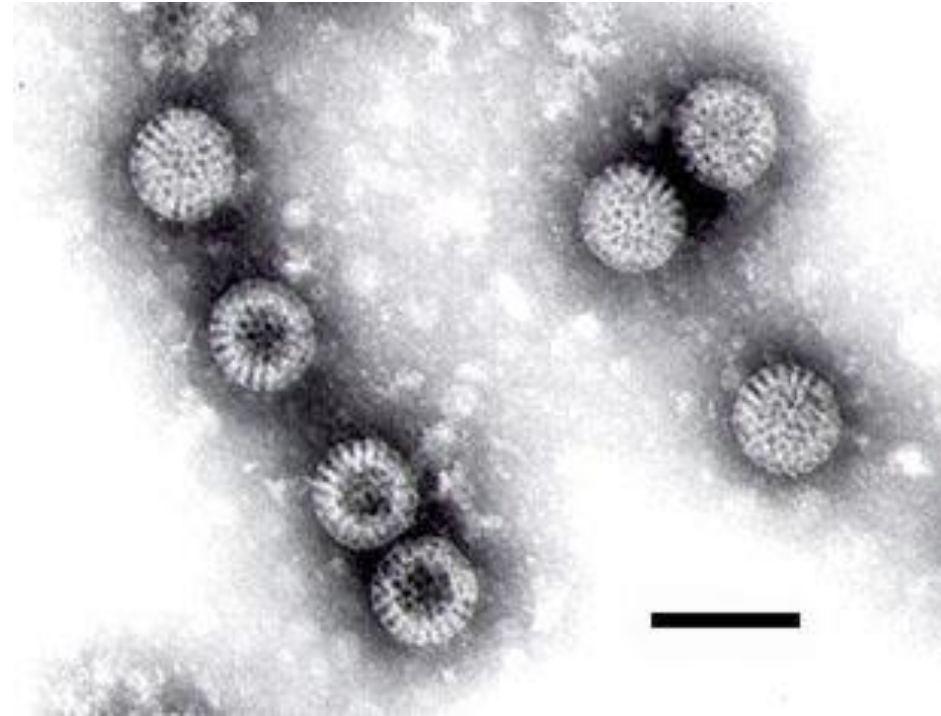
Fatores de Virulência são moléculas expressas por vírus que permitem que os mesmos:

- Tenham maior capacidade replicativa.
- Colonizem um nicho no hospedeiro e possam ser transmitidos a outros indivíduos (incluindo adesão, entrada e saída de células e do organismo)
- Evadam ou inibam o sistema imune (latência, persistência)
- Diretamente tóxicos (proteína NSP4 de rotavírus)

Fatores de Virulência

Rotavírus

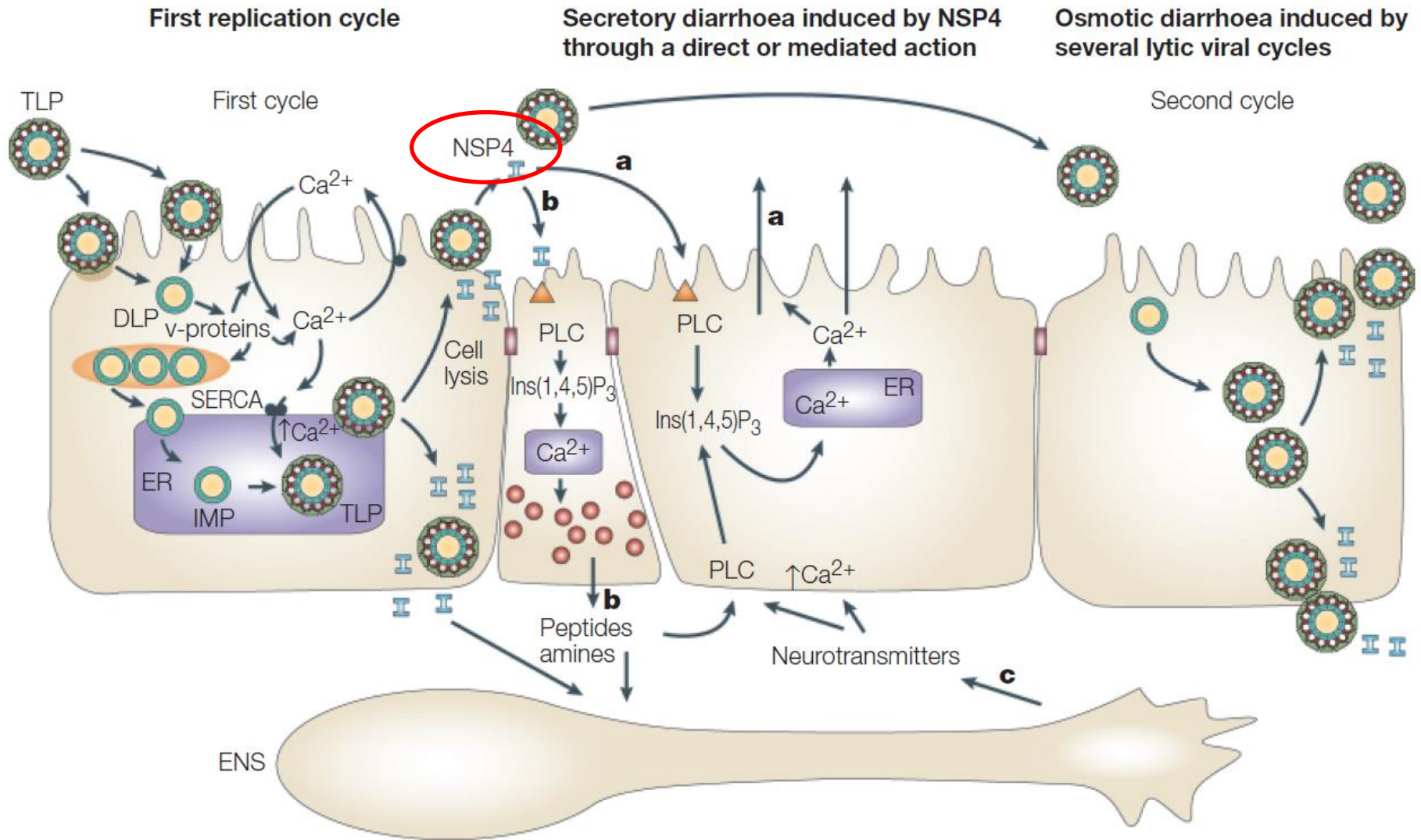
- Família : *Reoviridae*
- Vírus não envelopado de ~60-80 nm
- Genoma de RNA (ds) segmentado
- Sete tipos: A-G



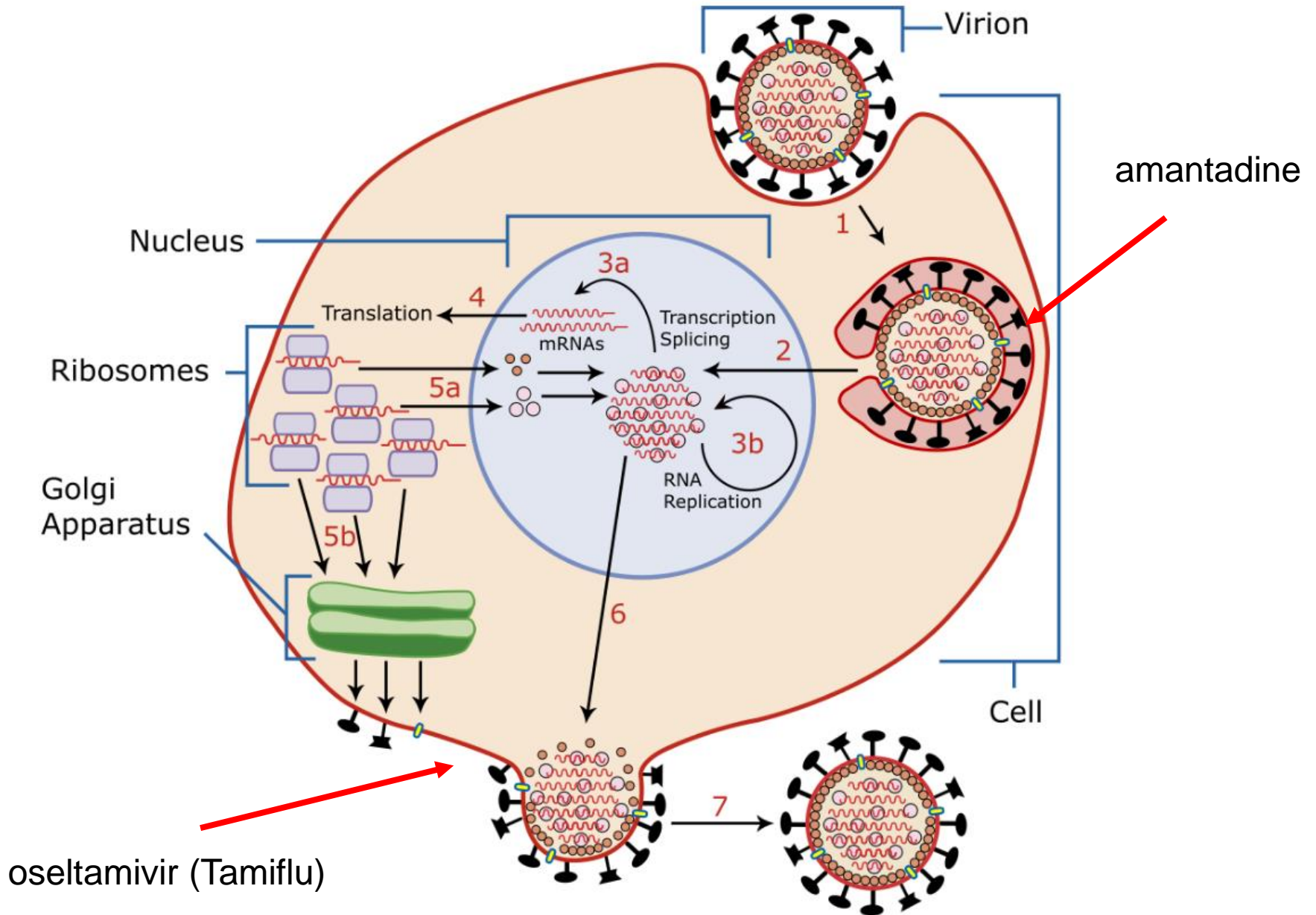
- O rotavírus é o principal vírus causador de diarreia em crianças.
- A proteína viral não estrutural NSP4, tem ação semelhante às enterotoxinas.
- desencadeia uma via de sinalização na mucosa intestinal que leva à elevação do potencial de Ca^{2+} que aumenta a secreção de Cloro = **diarreia**

Fatores de Virulência

Rotavírus



Fatores de Virulência



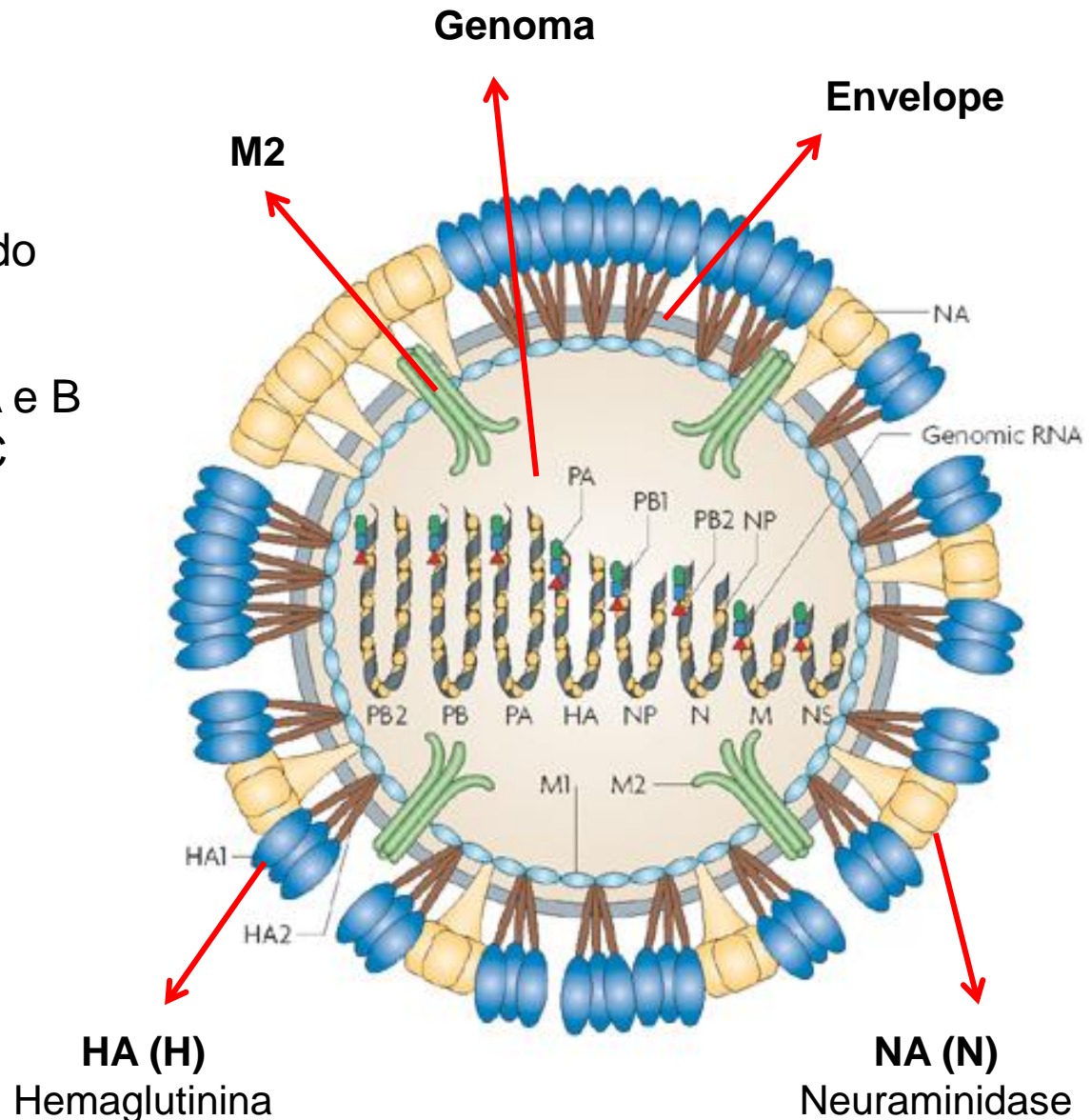
Fatores de Virulência

Vírus influenza

Família : *Orthomyxoviridae*

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

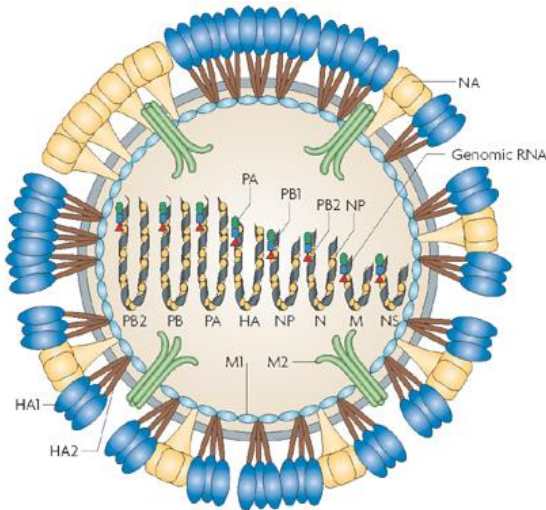
Tipo A: Eqüinos, suínos, aves e humanos



Fatores de Virulência

Características da Infecção

Epidemias – epidemias de influenza A e B acontecem por mudanças menores nos antígenos virais HA e NA.



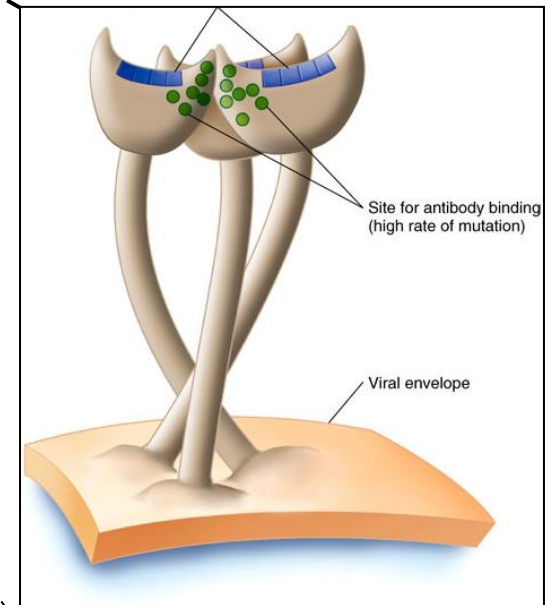
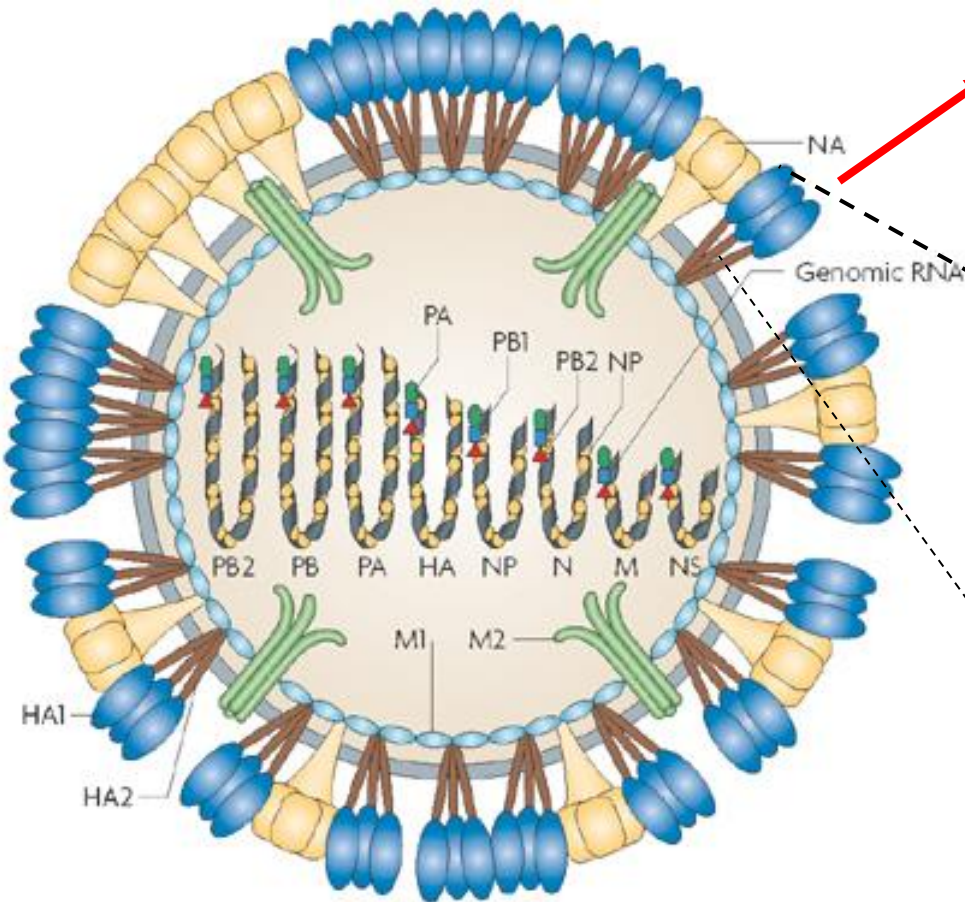
Pandemias – As pandemias de influenza A se dão quando um vírus com um novo tipo de hemaglutinina surge como resultado de mudança de antígenos (antigenic shift). Como resultado, a população não possui imunidade contra a nova cepa viral.

Fatores de Virulência

Causas das epidemias

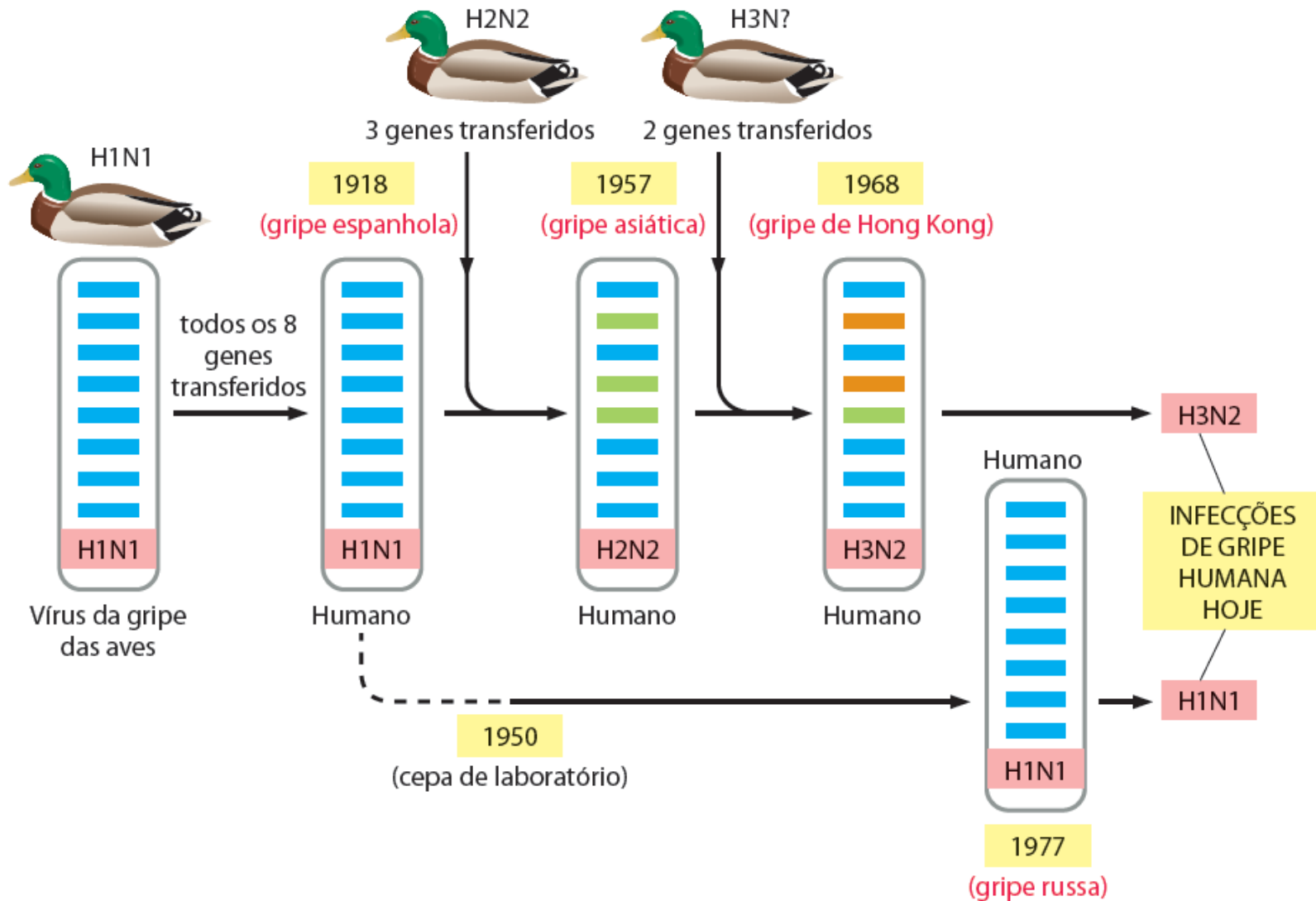
HA (H)– Hemaglutinina

- Vírus se liga ao receptor na célula alvo na mucosa respiratória (ác. siálico)
- Reconhecidos por anticorpos do hospedeiro
- Alta variabilidade

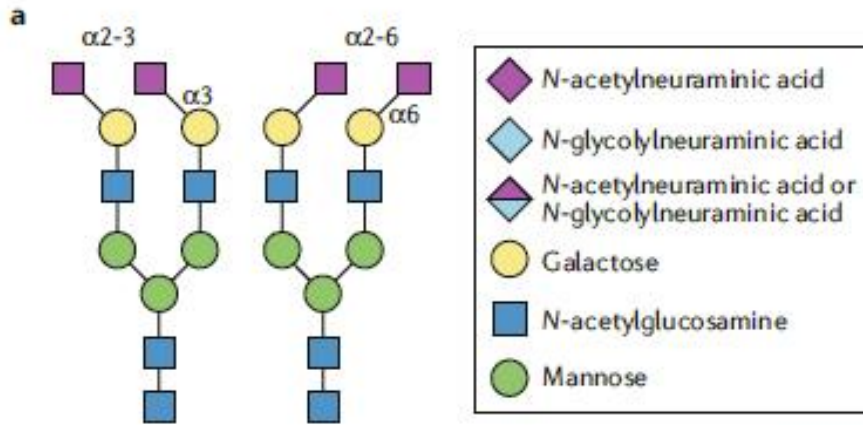


antigenic drift

Fatores de Virulência

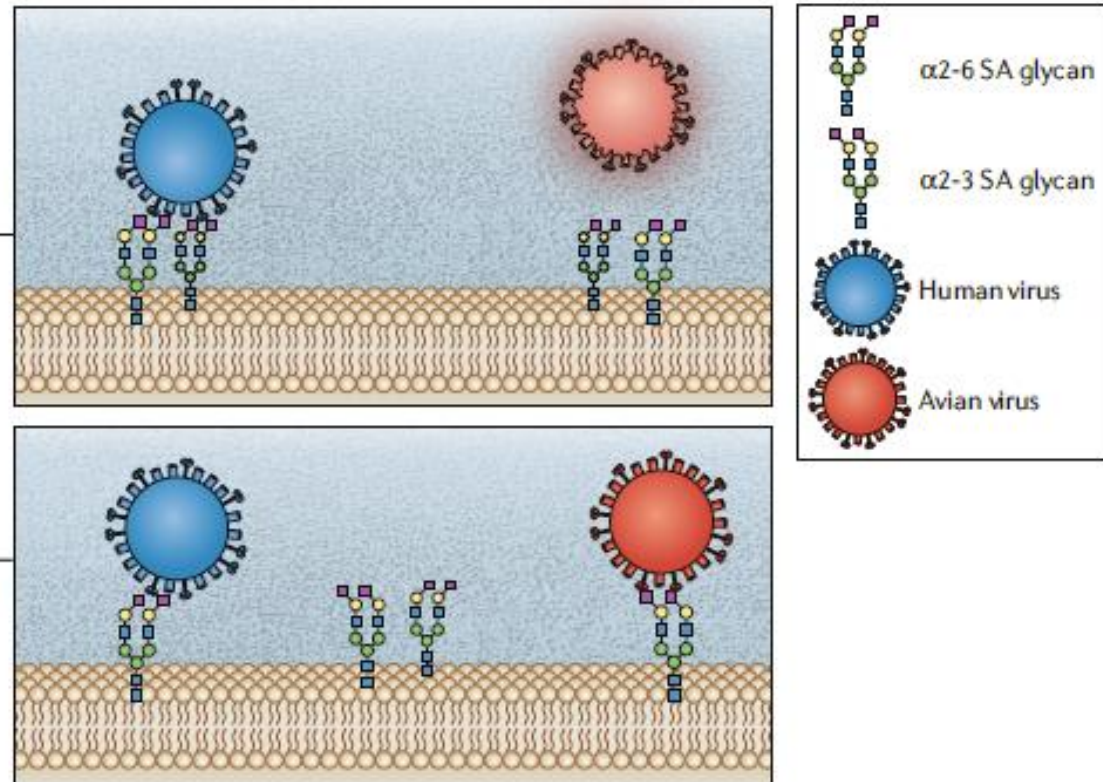
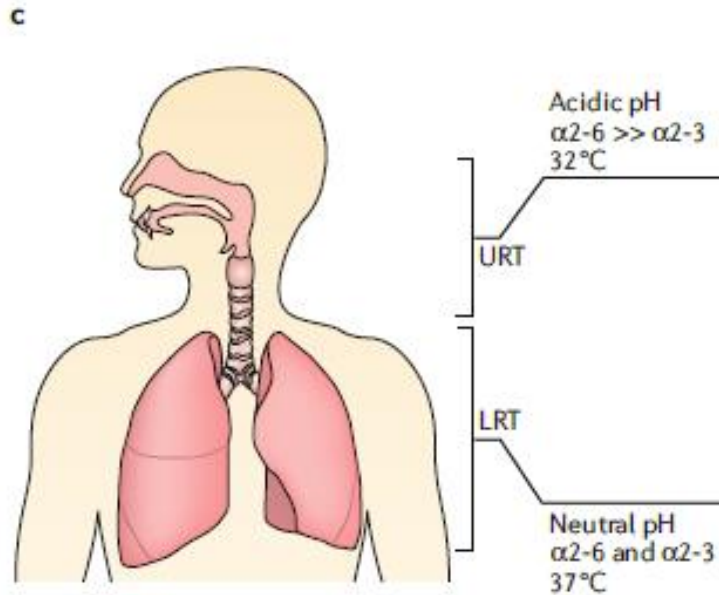


Fatores de Virulência



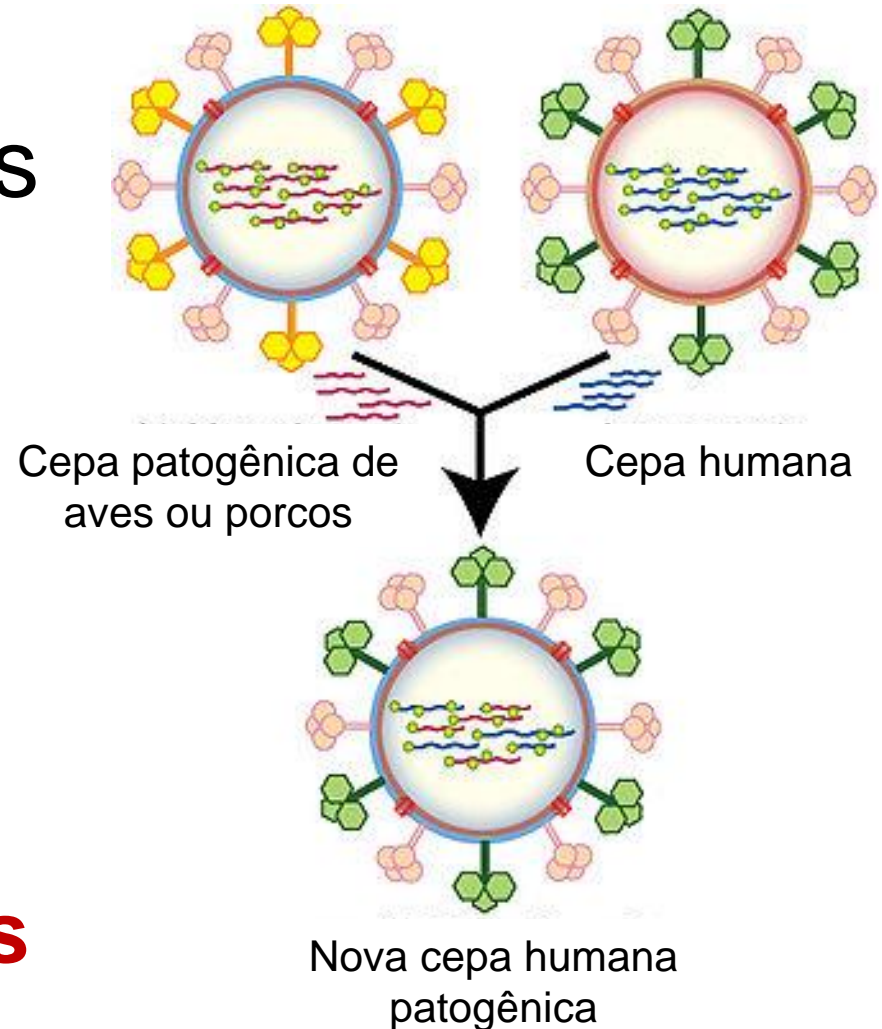
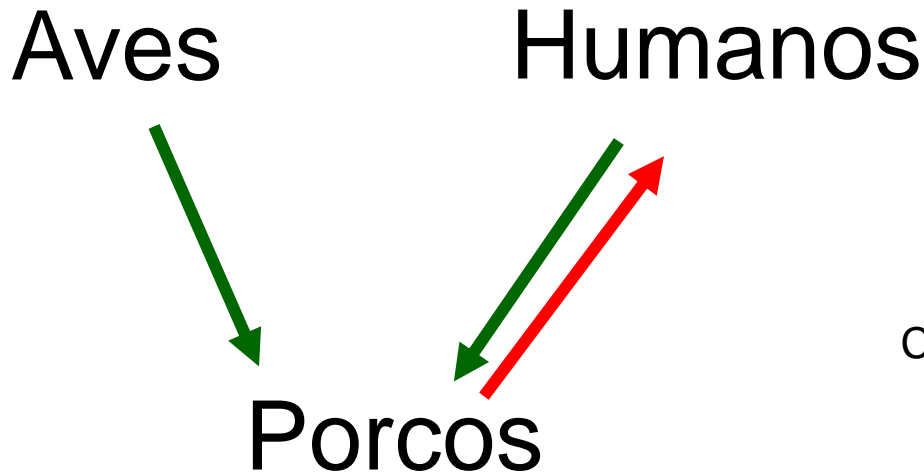
b

Species	Human	Ferret	Pig	Mouse
Neu5Ac vs Neu5Gc	◆	◆	◆ > ◆	◆ = ◆
α 2-6 SA vs α 2-3 SA	● > ■	● > ■	■ > ●	■ < ●



Fatores de Virulência

“Antigenic shift”...entre diferentes espécies



Importância Zoonótica

Causas das Pandemias

Fatores de Virulência

Papilomavírus humano

~ 200 Tipos

~ 40 INFECTAM MUCOSA ANOGENITAL

BAIXO RISCO
(HPV 6, 11, 42, 43, 44)

ALTO RISCO
(HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51,
52, 56, 58, 59 e 66)

**LESÕES DE BAIXO GRAU
E VERRUGAS GENITAIS**

**LESÕES DE ALTO GRAU
CARCINOMA INVASIVO**

Fatores de Virulência

Verrugas genitais causadas por HPV



Fatores de Virulência

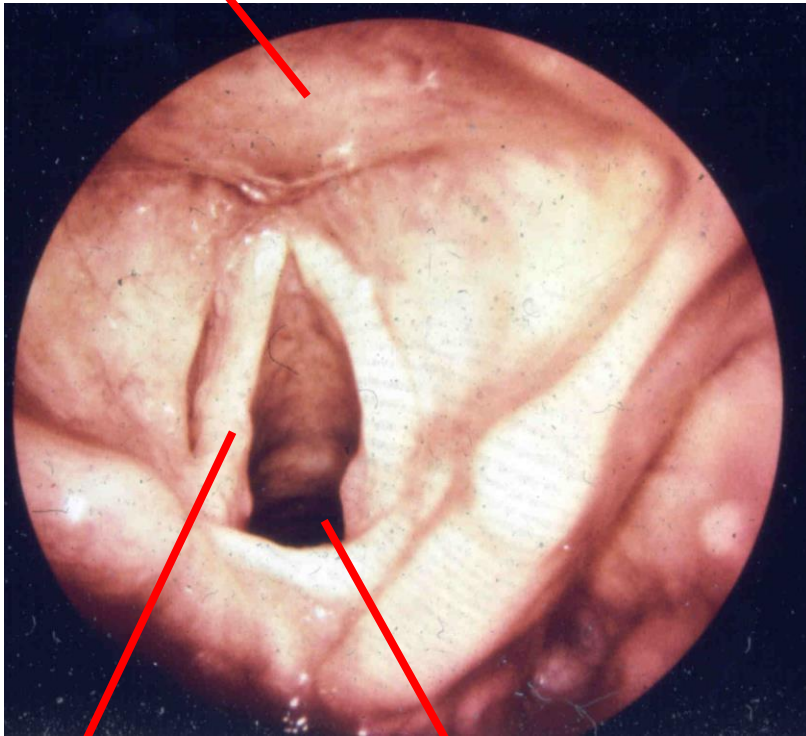
Verrugas genitais causadas por HPV



Fatores de Virulência

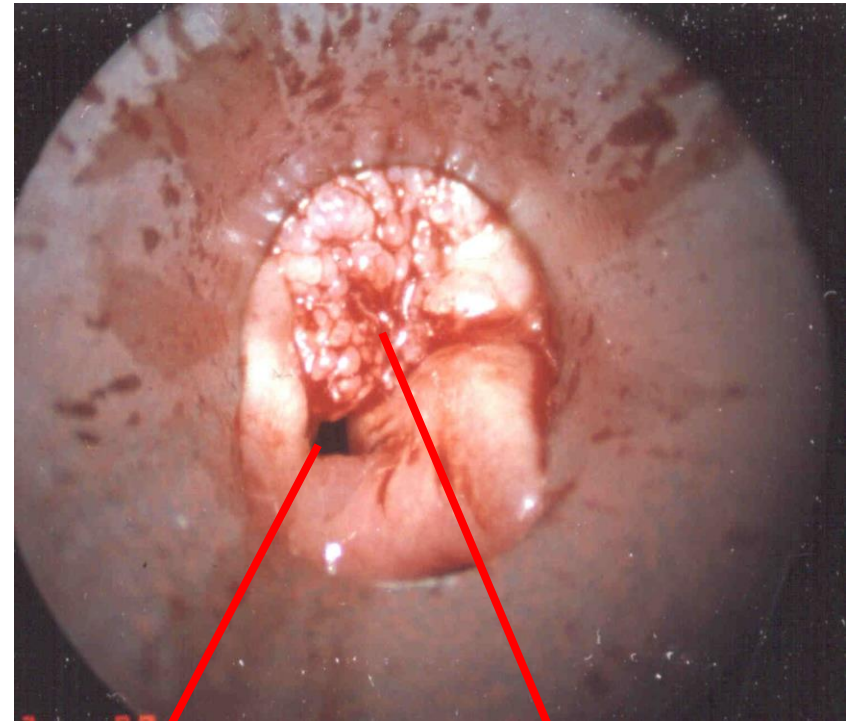
Papilomatose de Laringe (HPV-6/11)

Epiglote



Cordas vocais

Traquéia

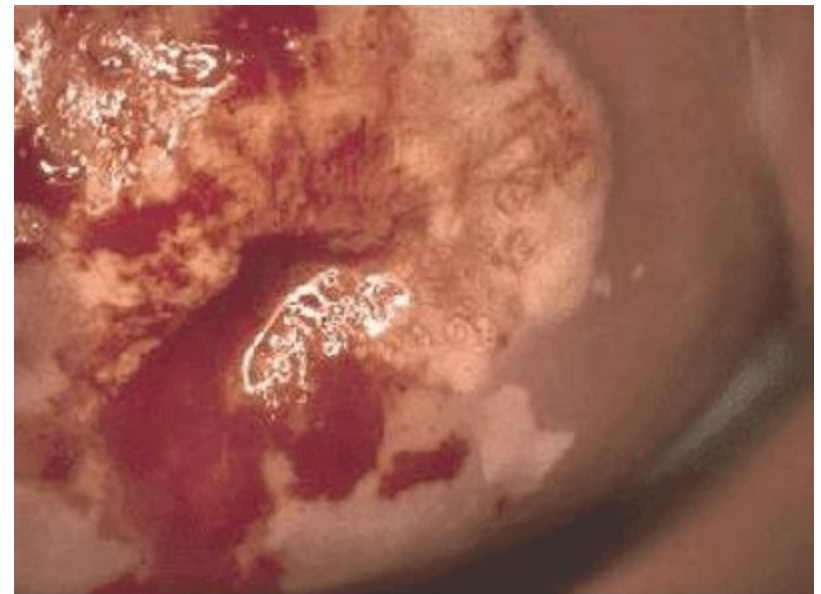
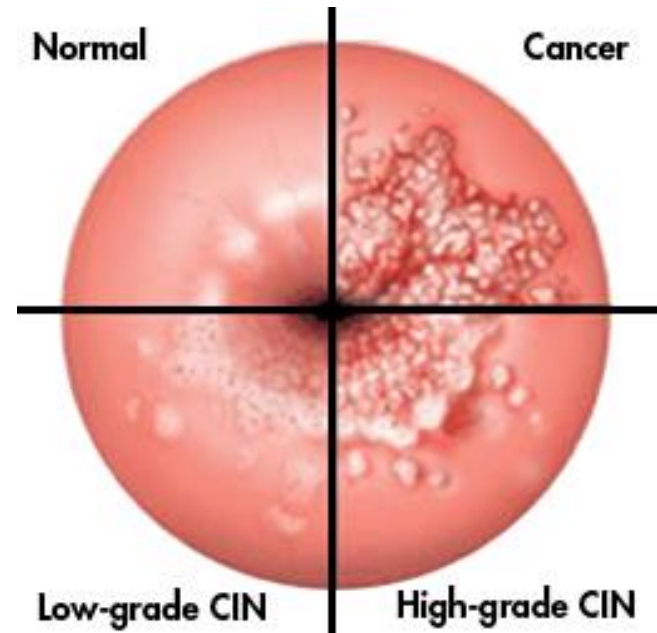
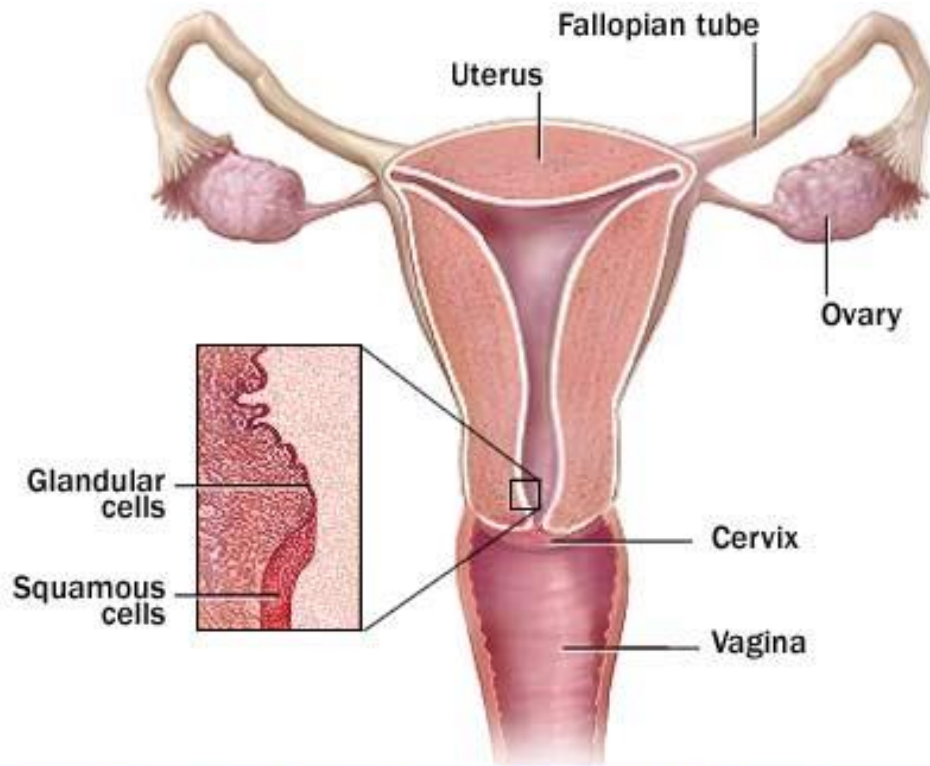


Entrada
de ar

Papiloma

Fatores de Virulência

HPV e Câncer Cervical



Fatores de Virulência

Impacto do HPV nas populações

100% câncer cervical
e lesões precursoras
(70% 16/18)

~40% câncer de
cabeça e pescoço

~50% Câncer de
pênis

80% câncer de ânus

100% Papilomatose
respiratória recorrente
(6/11)

100% verrugas
genitais
(condiloma
acuminata)

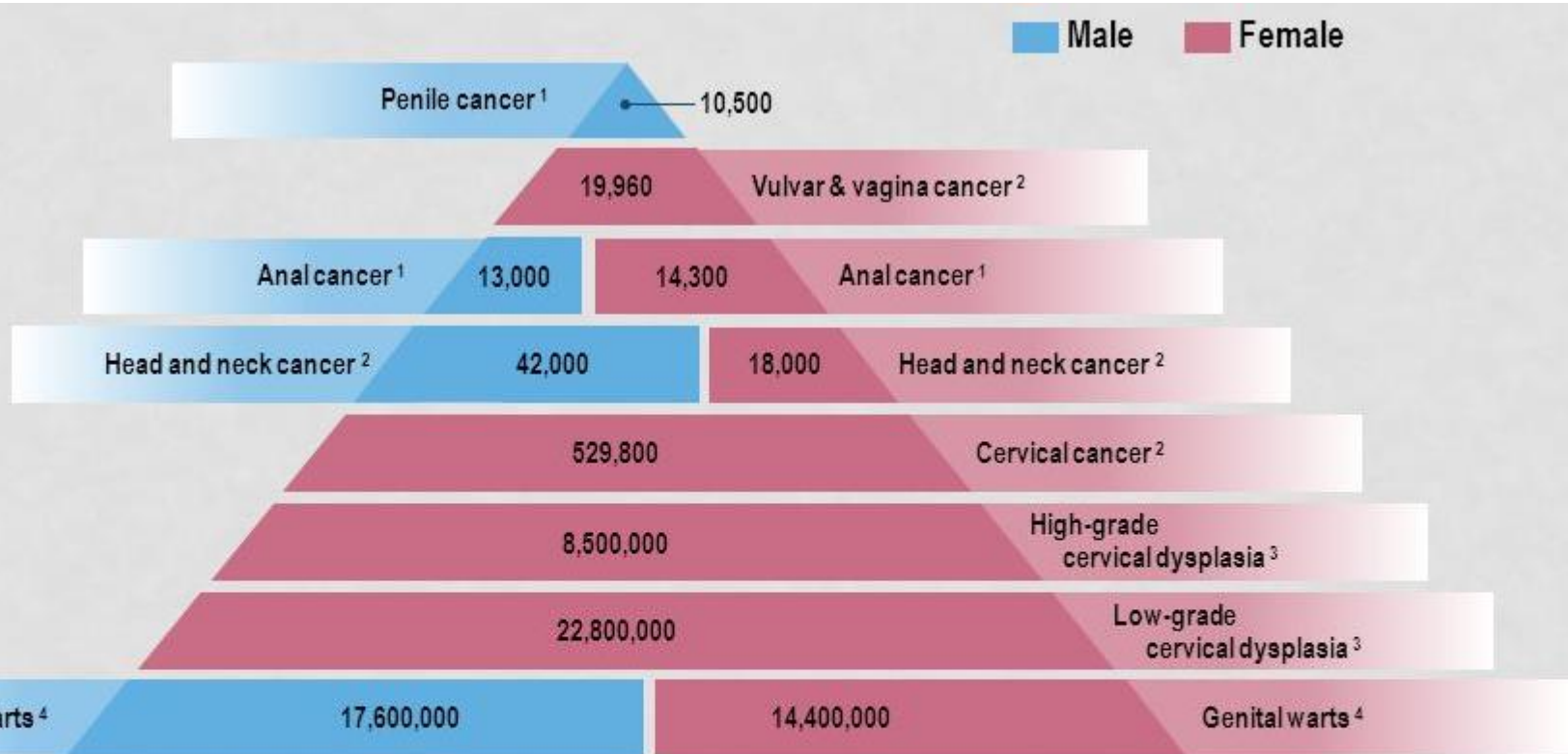
~40% câncer de vagina
e lesões precursoras

~40% câncer de
vulva e lesões
precursoras

HPV

Fatores de Virulência

Estimativa global de novos casos por ano

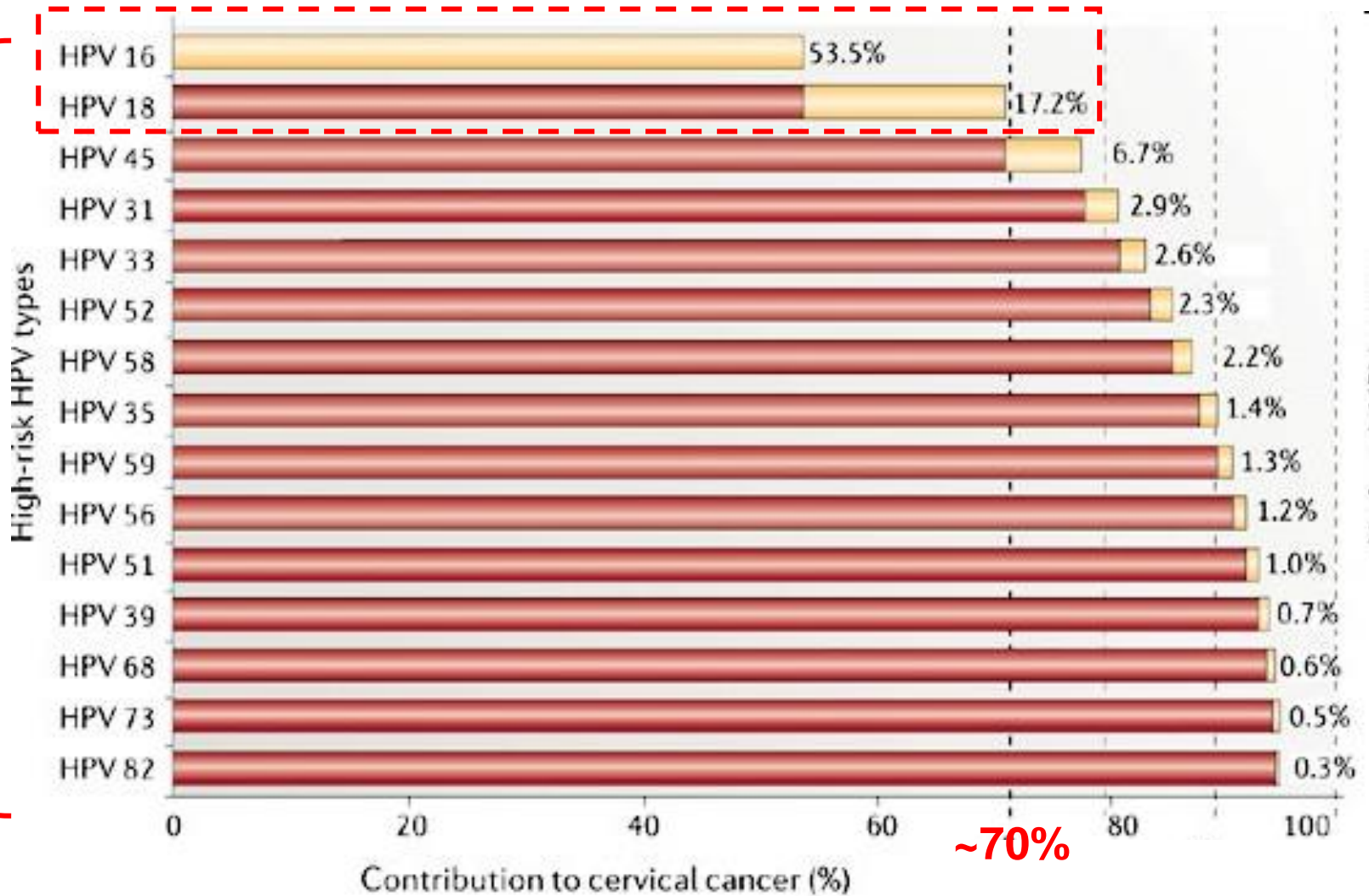


1. Parkin DM et al. Vaccine. 2006;24(Suppl 3):S3/11–S3/25. 2. WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Cancers in World. Summary Report 2010. 3. World Health Organization. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1999:1–22. 4. World Health Organization (WHO). Executive summary: the state of world health. 1995. http://www.who.int/whr/1995/media_centre/executive_summary1/en/index3.html#. Accessed June 7, 2012.

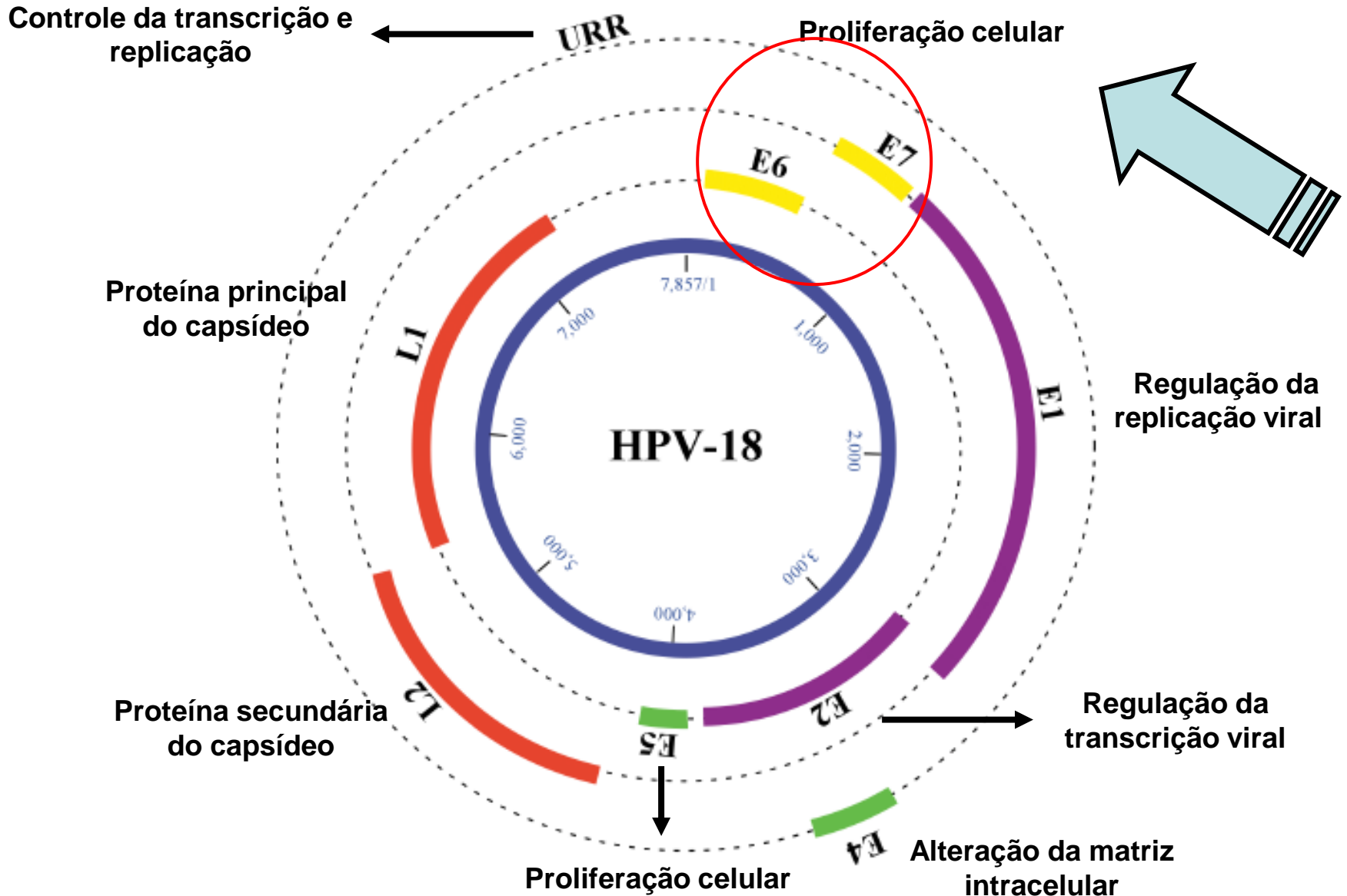
Fatores de Virulência

HPV e Câncer Cervical

15

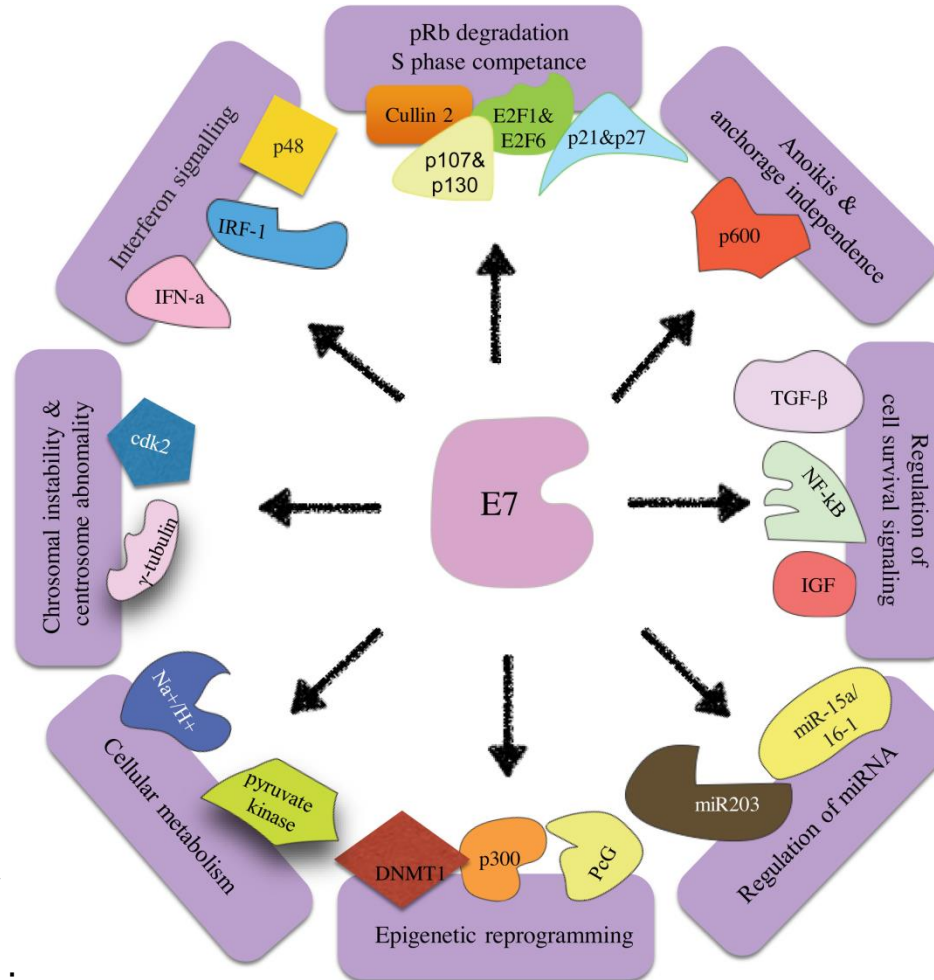


Fatores de Virulência



Fatores de Virulência

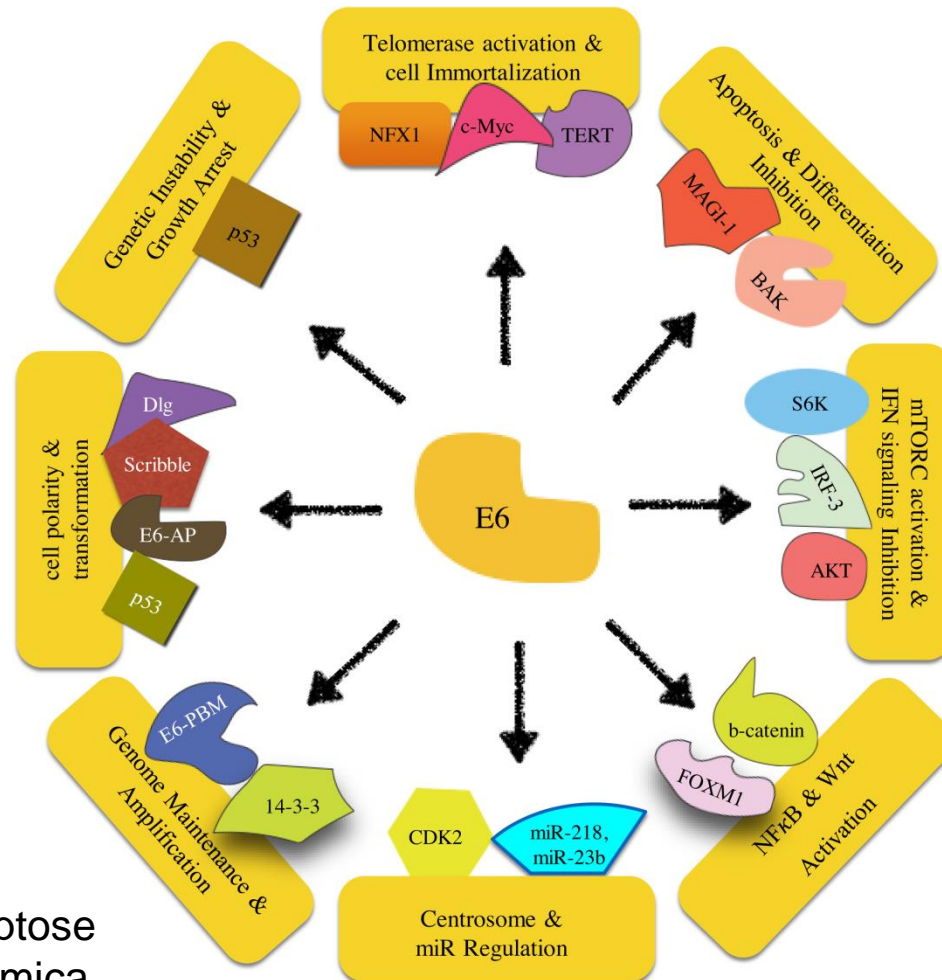
Alvos celulares de E7, e sua relevância funcional



- Proliferação celular
- síntese de DNA
- Evasão de sistema imune
- Imortalização celular
- Instabilidade genômica

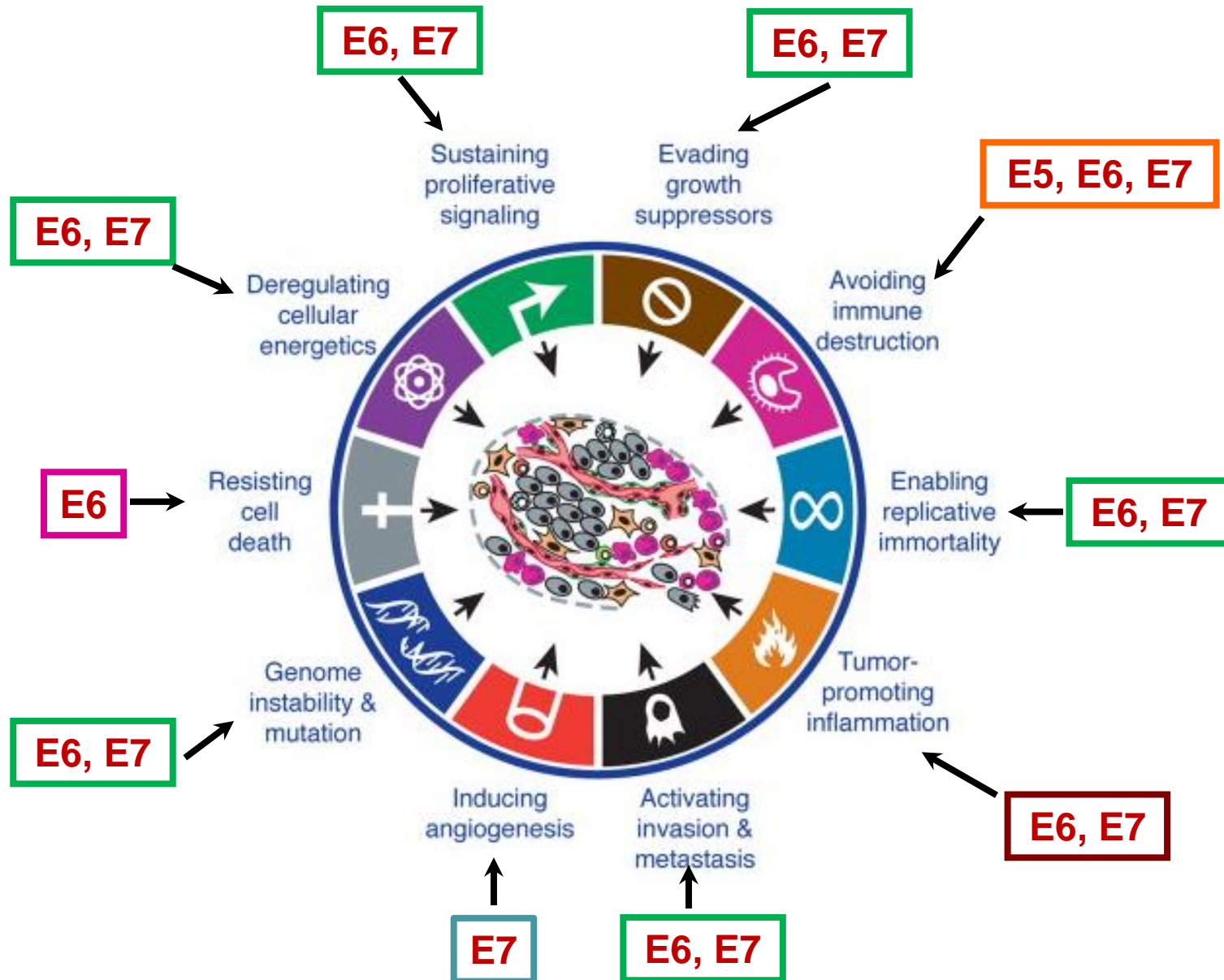
Fatores de Virulência

Alvos celulares de E6, e sua relevância funcional



- Resistência à apoptose
- Instabilidade genômica
- Alterações em diferenciação
- Imortalização

Fatores de Virulência



Fatores de Virulência

- Qualquer proteína, molécula ou estratégia viral que contribua ao estabelecimento de doença e à sua severidade!

OBRIGADO!!!