

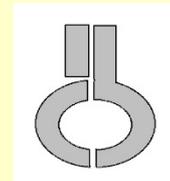
# HERPESVIRUS

**Integrado de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia (MIP)**

**para Farmácia – 0420136**

**Prof. Armando Ventura**

**As figuras desta apresentação que têm direitos  
autorais, são aqui utilizadas para ensino  
sem fins lucrativos.**



## **FAMÍLIA HERPESVIRIDAE**

**Há mais de 130 herpesvirus identificados desde o primeiro isolamento em 1960.**

**Infectam mamíferos, aves, peixes, répteis, anfíbios e moluscos.**

**Agrupados em 13 gêneros.**

**Co-evoluem com as espécies hospedeiras a mais de 200 milhões de anos.**

# **FAMÍLIA HERPESVIRIDAE**

## **PROPRIEDADES:**

**Possuem grande quantidade de enzimas envolvidas em metabolismo de ácidos nucleicos.**

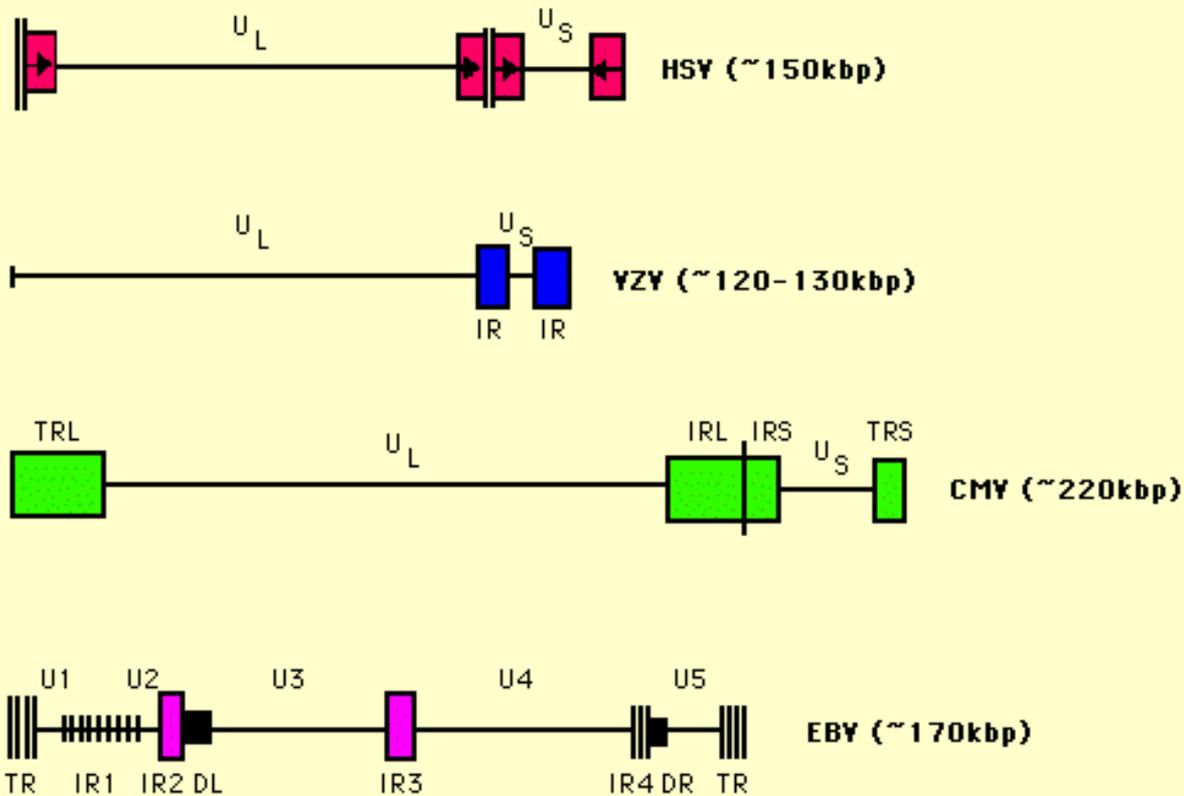
**Síntese de DNA viral e montagem do capsídeo ocorrem no núcleo, sendo o envelopamento no trânsito pela membrana nuclear.**

**Produção de partículas virais implica em destruição das células hospedeiras.**

**Possuem capacidade de latência com o DNA assumindo uma forma circular.**

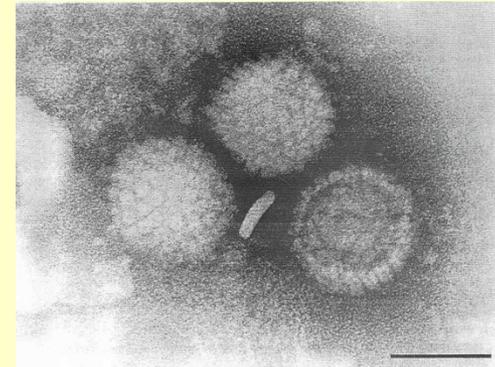
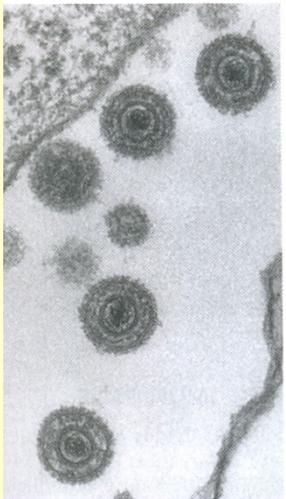
**Os herpesvírus humanos estão presentes em toda população.**

# Os herpesvírus humanos possuem na partícula viral um genoma de DNA dupla fita linear.



## **Estrutura dos herpesvírus humanos**

**Nucleocapsídeo icosaédrico, com 100-110 nm de diâmetro com 162 capsômeros.**



**Existe um material amorfo em torno do capsídeo, abaixo do envelope, chamado tegumento.**

**O envelope contém glicoproteínas que formam espículas.**

**Os vírions (partículas completas) têm de 120 a 300 nm de diâmetro, e contêm de 30 a 35 polipeptídeos diferentes.**

# **POLIPEPTÍDEOS DO VÍRION**

**Superfície do envelope, glicoproteínas:**

**gB (VP7, VP8.5), gC (VP8), gD (VP17, VP18), gE (VP12.3, VP12.6), gH/gG e gI.**

**Capsídeo:**

**VP5, VP19c, VP23, VP24, VP21, VP22a (VP5 participa de capsómeros hexagonais e pentagonais).**

**Tegumento:**

**$\alpha$ TIF (trans induction factor), VP16, VHS (virion host shut-off).**

**Outros constituintes:**

**Poliaminas: espermidina (tegumento), espermina (interior do capsídeo).**

# Replicação numa célula epitelial

## Infecção produtiva

**Vírus com genoma de DNA de fita dupla,  
replicação dos herpesvírus ocorre no núcleo.**

**Dividida nas etapas:**

**Precoce (*immediate early*, expressão dos genes alfa)**

**Intermediária (*early*, genes beta)**

**Tardia (*late*, genes gama)**

**Rede regulatória:**

**Genes alfa estimulam a transcrição dos beta,  
que reprimem os alfa e estimulam os gama,  
que reprimem alfa e beta.**

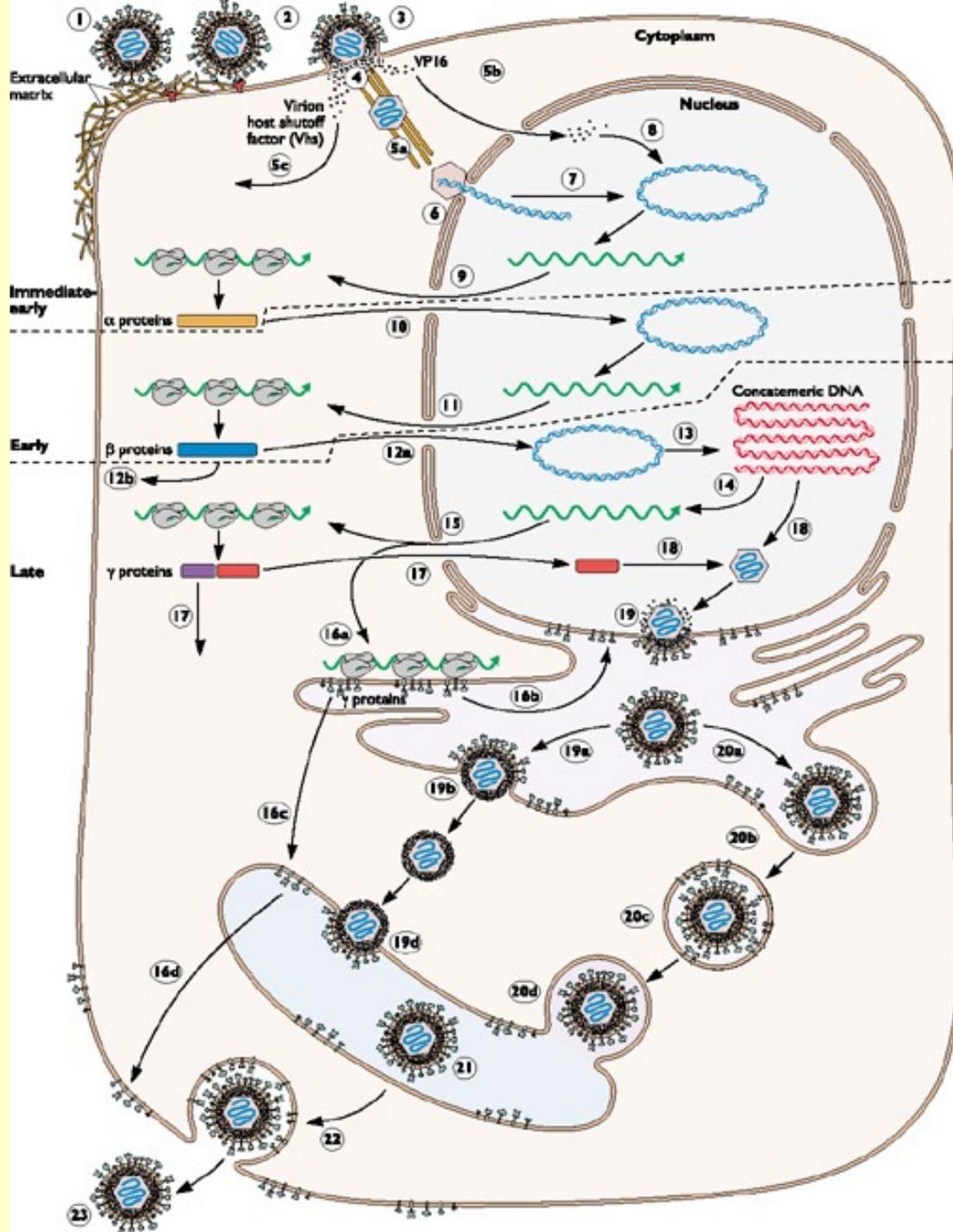
**Expressão sequencial e coordenada dos  
genes virais.**

## **Adesão do vírus à célula.**

**As glicoproteínas gB e gC estão envolvidas, através de interações com proteoglicanos, heparan sulfato, receptor de FGF, fibronectina.**

## **Penetração**

**As glicoproteínas gB e gD promovem a fusão do envelope viral com a membrana citoplasmática, liberando o nucleocapsídeo e as proteínas do tegumento no citoplasma.**



## **Interferência no metabolismo**

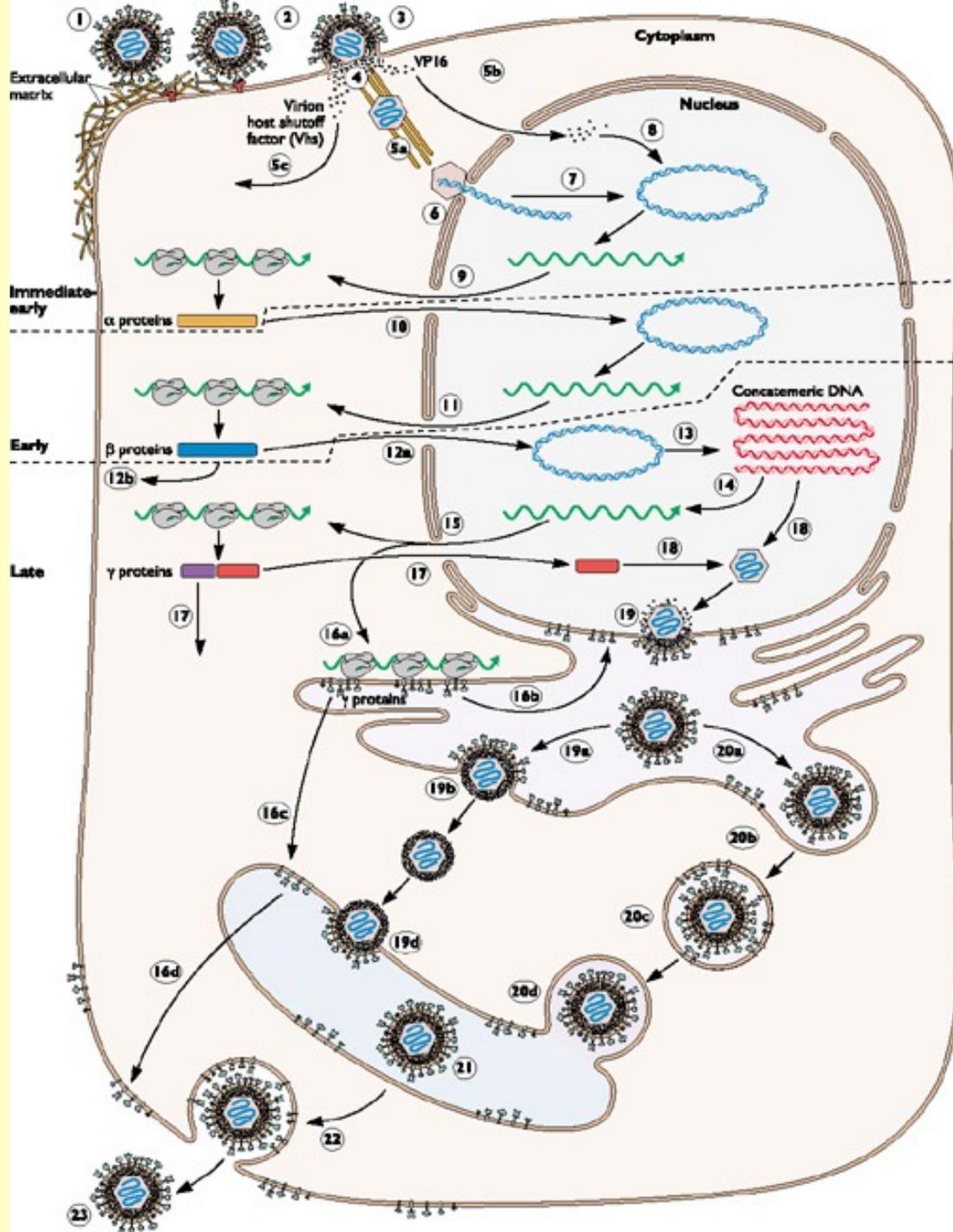
**Uma proteína importante do tegumento é a VHS (*virus host shutoff*), que inibe a síntese proteica celular.**

## **Transporte do capsídeo.**

**O capsídeo é transportado através de micro túbulos até a proximidade de poros nucleares, sendo o genoma viral injetado no núcleo.**

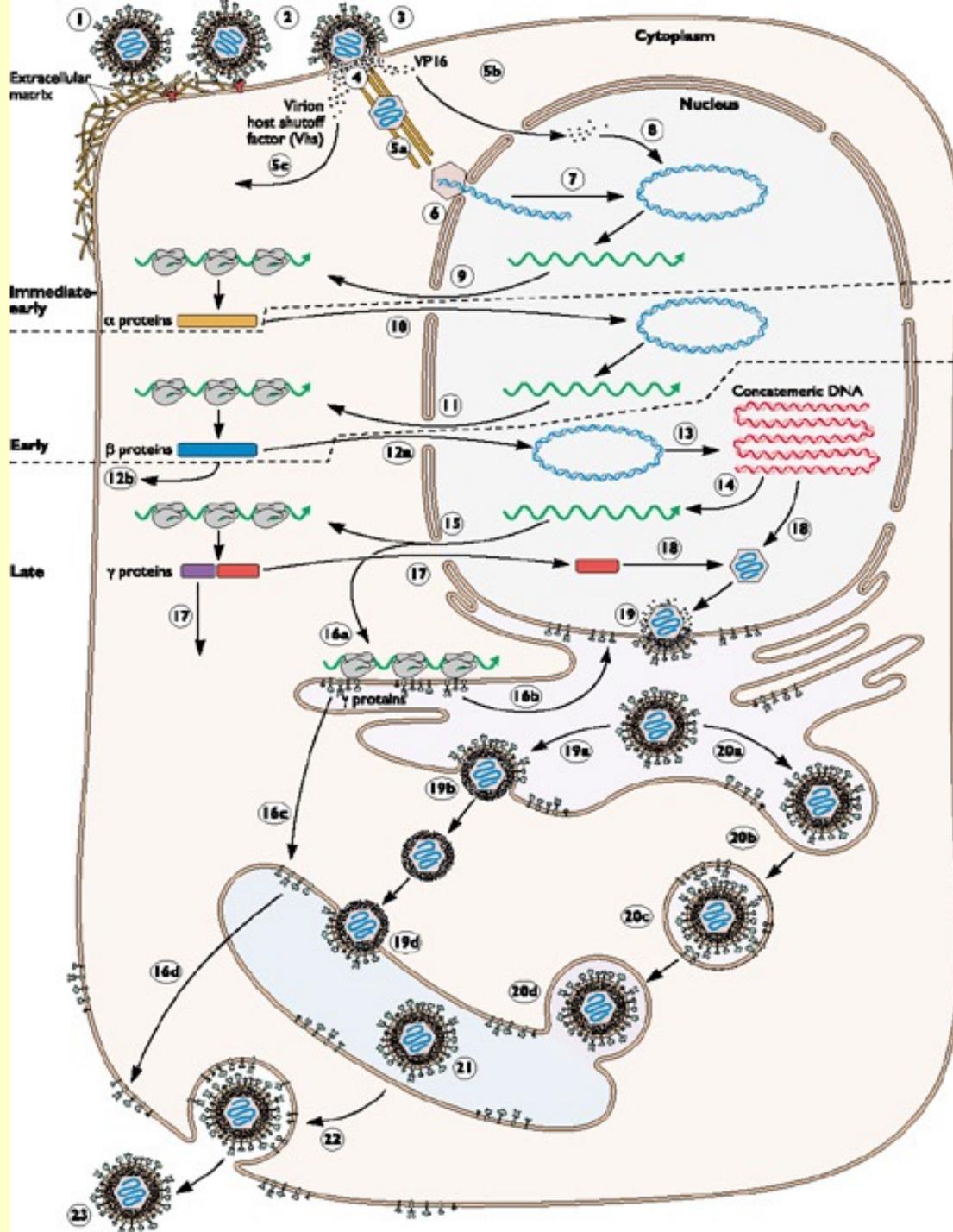
## **Ativação da expressão gênica viral**

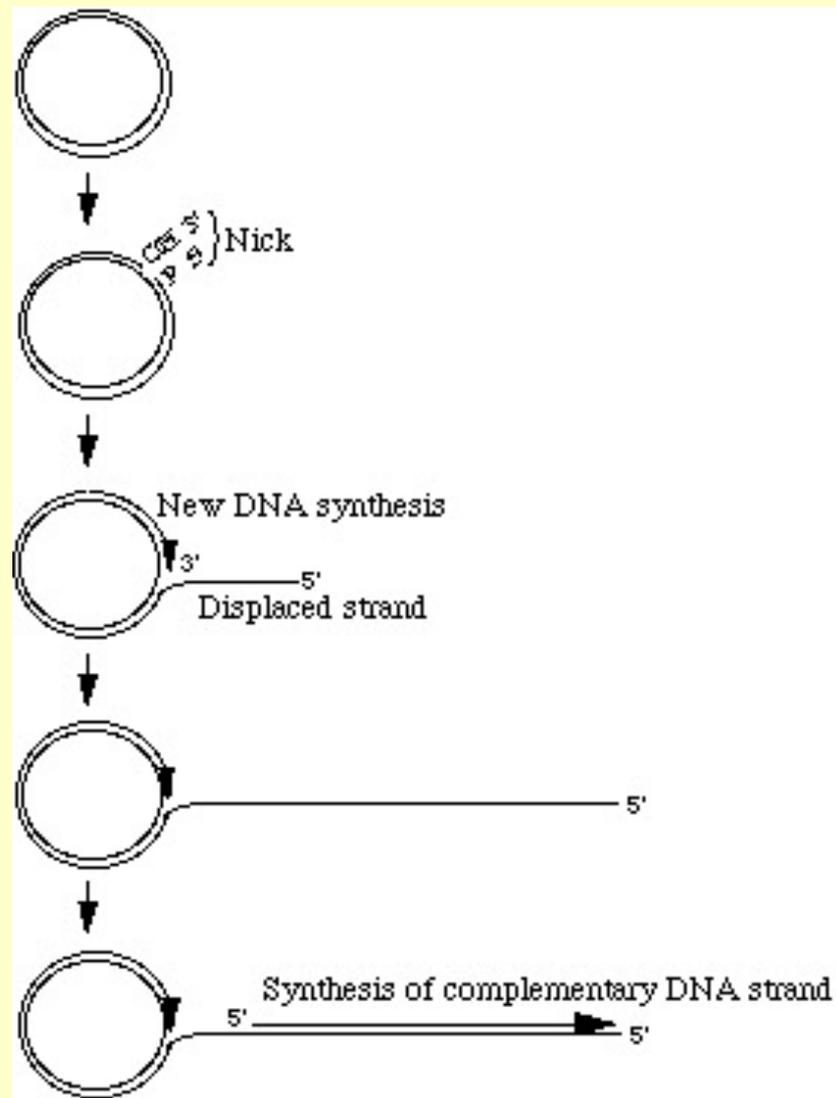
**Outra proteína importante do tegumento é a VP16, que ativa a transcrição a partir de promotores de genes virais precoces onde há uma sequência de bases por ela reconhecida, dando início à fase precoce.**



## **Transcrição, tradução e atuação dos genes virais $\beta$ (intermediários).**

**Estes codificam enzimas envolvidas na síntese de DNA viral (mecanismo do “círculo rolante”) e degradação do DNA celular. Ex.: Ribonucleotídeo redutase, timidina quinase e DNA polimerase.**

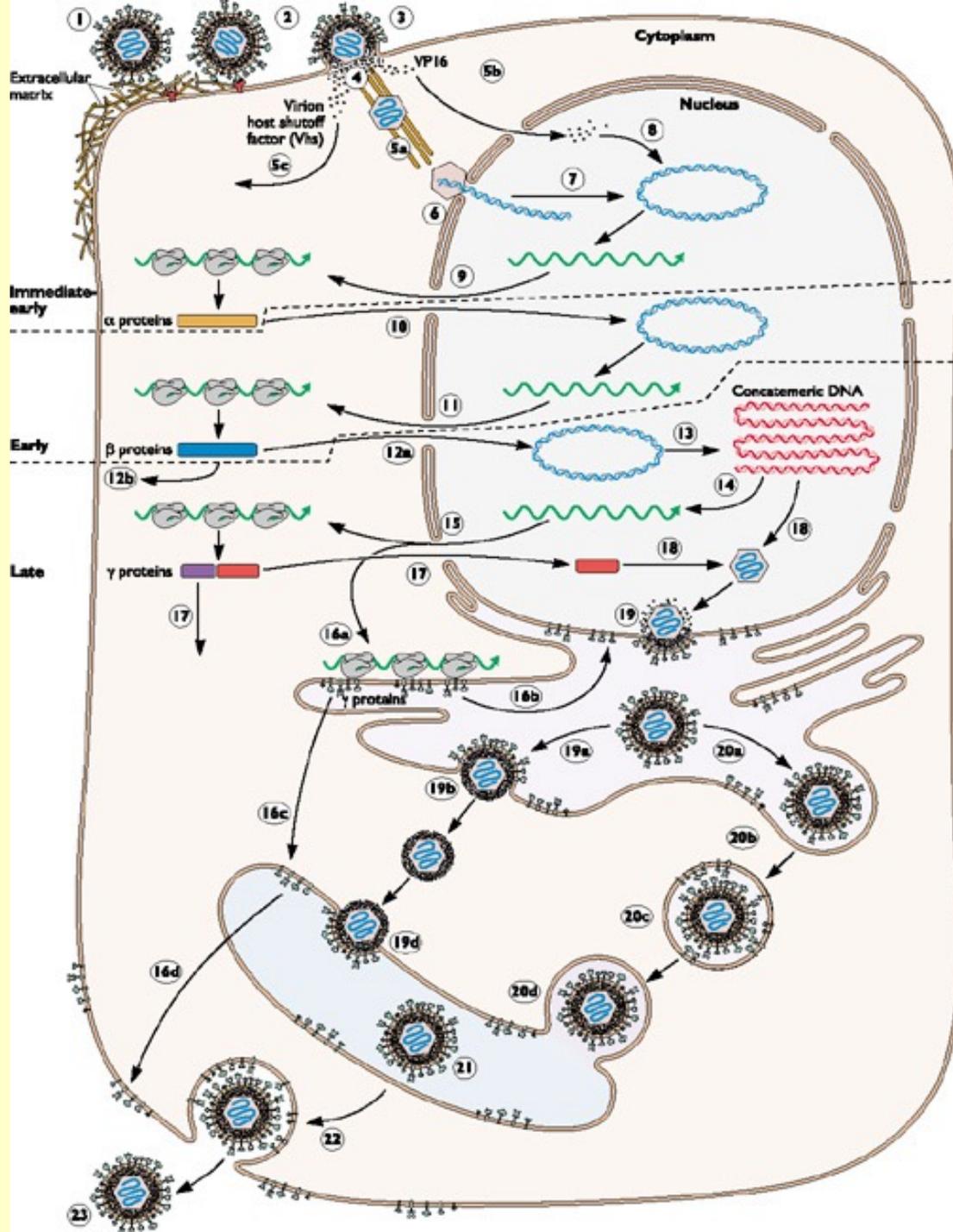




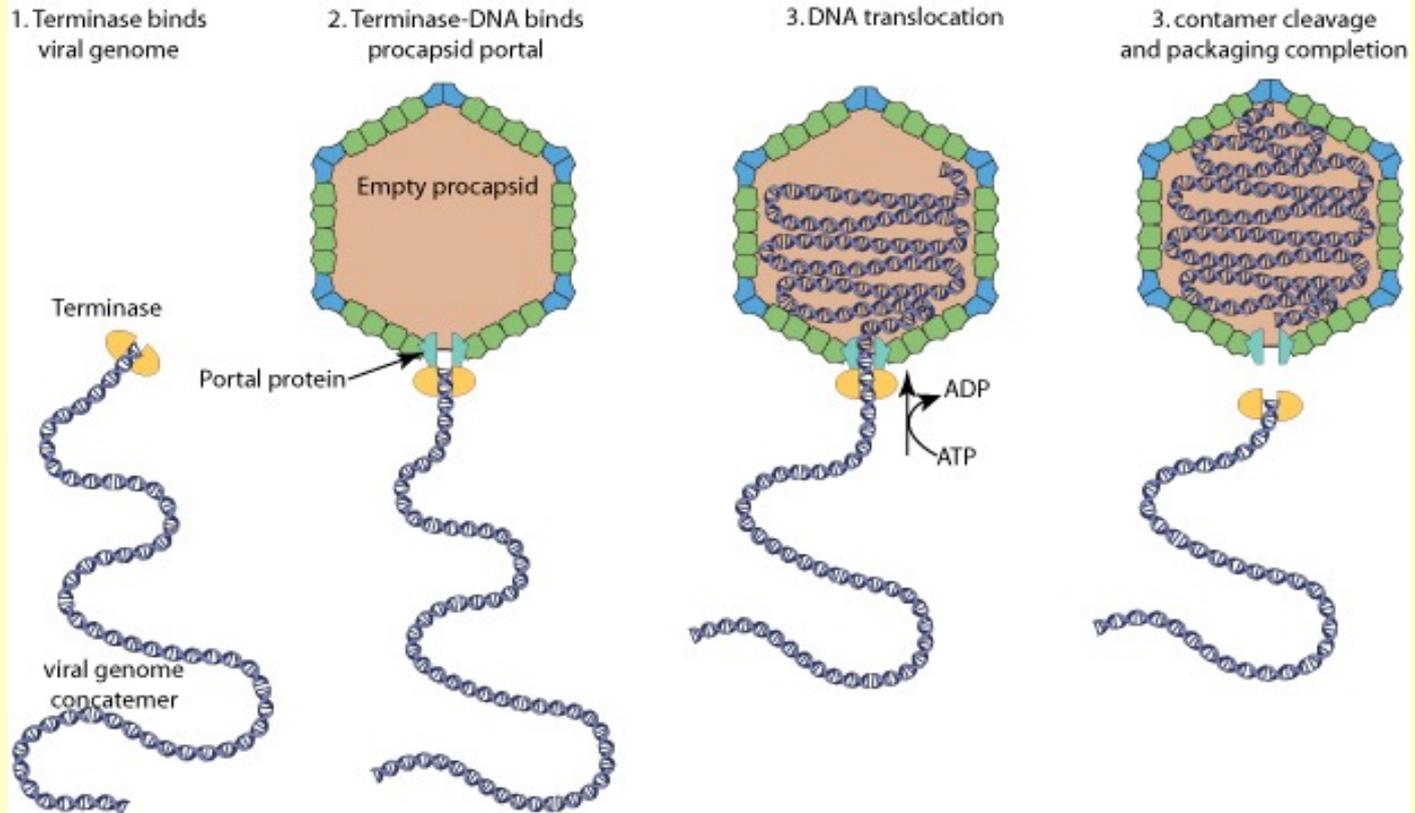
## **Transcrição dos genes virais $\gamma$ (tardios).**

**Estes codificam proteínas estruturais, do vírion, como as glicoproteínas de envelope e de capsídeo.**

**A síntese e processamento das proteínas virais é feita pela maquinaria celular, obedecendo suas regras de transporte e modificação.**



## Schematic diagram of genome packaging in dsDNA viruses



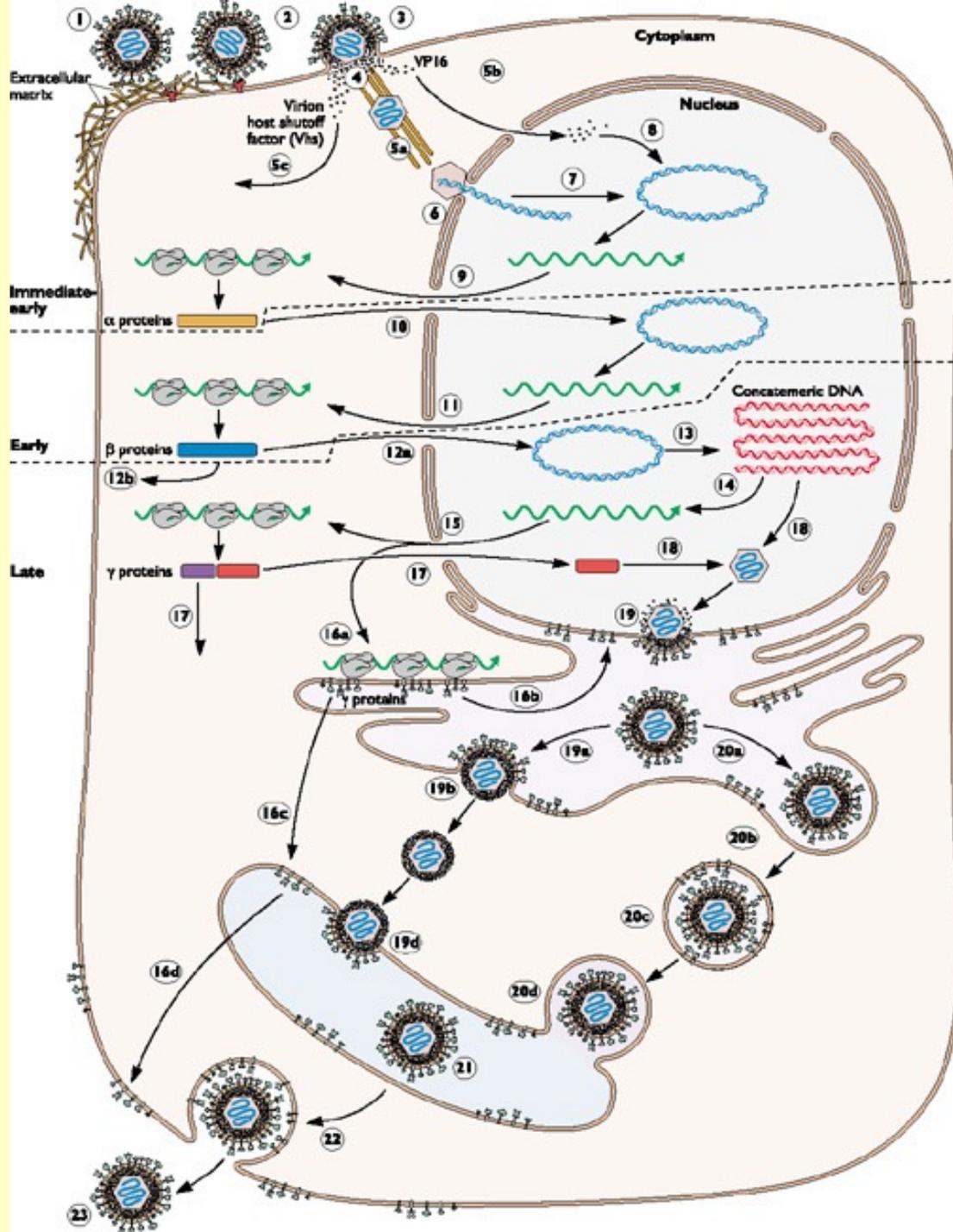
## Empacotamento do DNA viral

As sequências das pontas do genoma viral indicam onde deve ocorrer o corte

**Montagem das partículas no núcleo**

**Brotamento através da membrana nuclear**

**Transporte pelo aparelho de Golgi até a membrana  
citoplasmática**

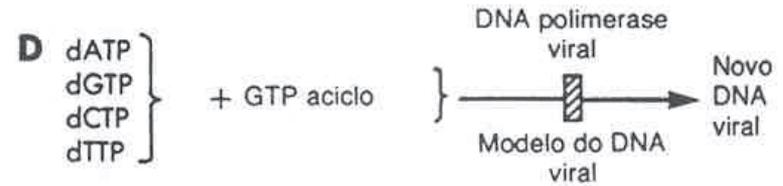
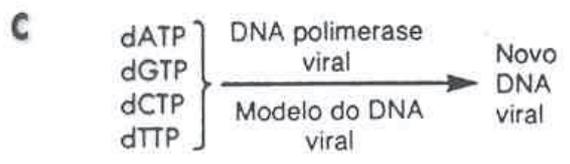
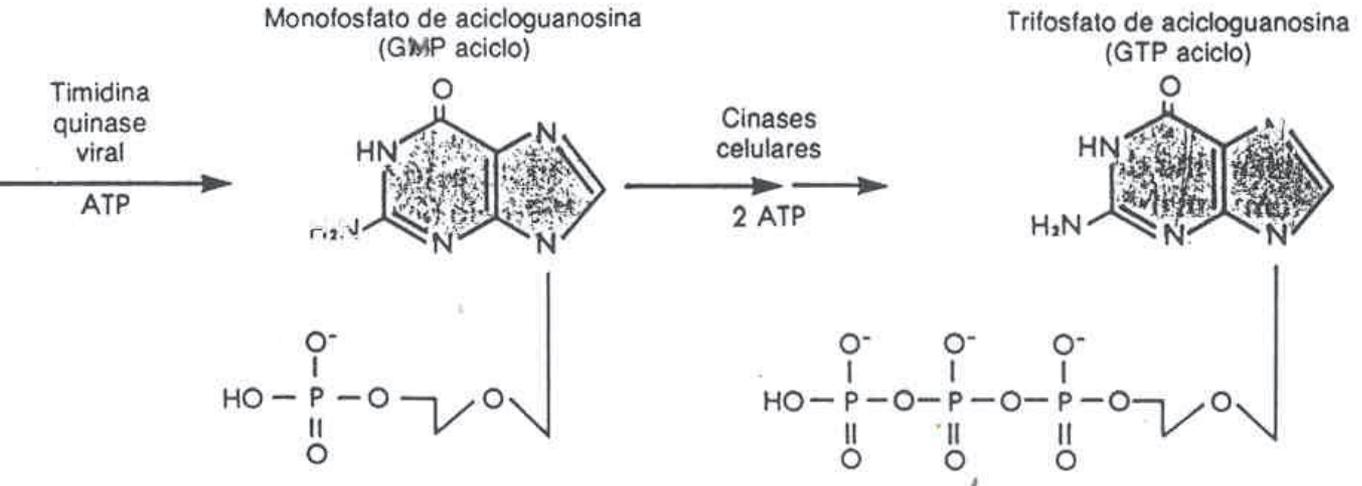
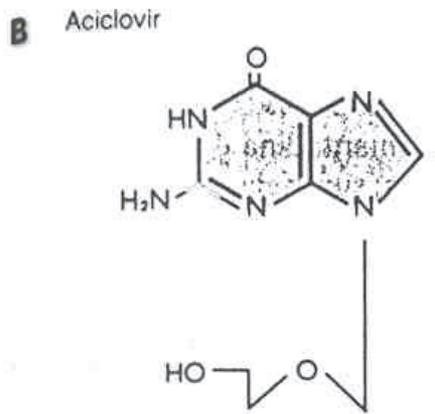
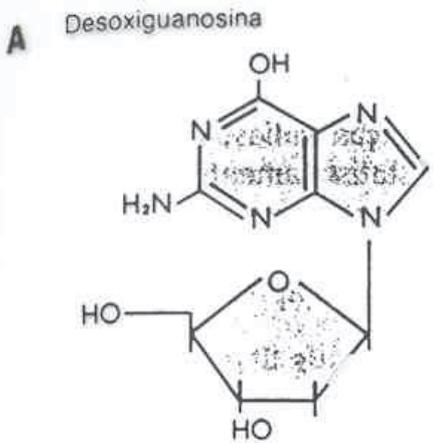


## **TRATAMENTO**

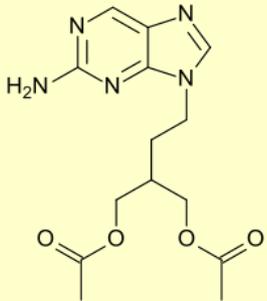
**Enzimas do metabolismo de DNA viral podem ser alvo de inibição por medicamentos.**

**Aciclovir tem alta afinidade pela enzima timidina quinase.**

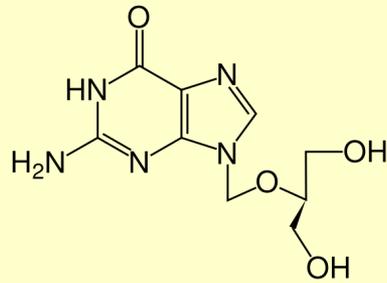
**Após a adição do fosfato, a DNA pol. viral também tem maior afinidade pelo aciclovir.**



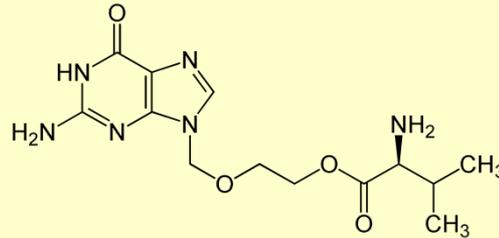
**Fig. 40.3** Forma de ação antiviral do aciclovir (acicloguanosina) contra herpesvírus suscetíveis. **A**, Estrutura da desoxiguanosina. **B**, Estrutura da acicloguanosina (um análogo da desoxiguanosina); etapas em sua conversão para monofosfato de acicloguanosina (GMP aciclo) pela timidina-quinase viral herpes-específica e para GTP aciclo. **C**, Síntese de DNA viral por uma DNA-polimerase viral herpes-específica a partir dos quatro trifosfatos desoxinucleosídico; adenosina, guanosina, citosina e timidina. **D**, O bloqueio na síntese do DNA viral produzido pelo GTP aciclo na etapa da D polimerase.



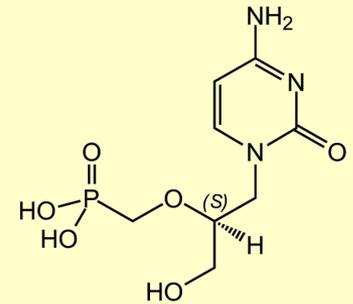
famciclovir



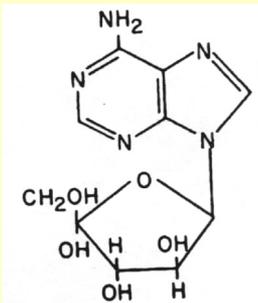
ganciclovir



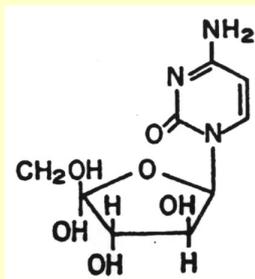
valacyclovir



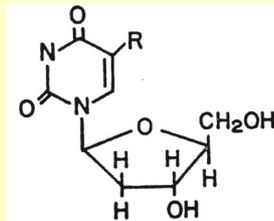
cidofovir



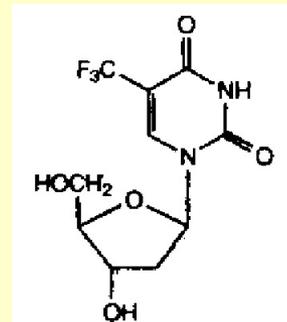
Ara A



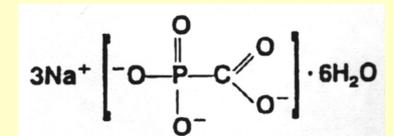
Ara C



Idoxuridine



Trifluridine



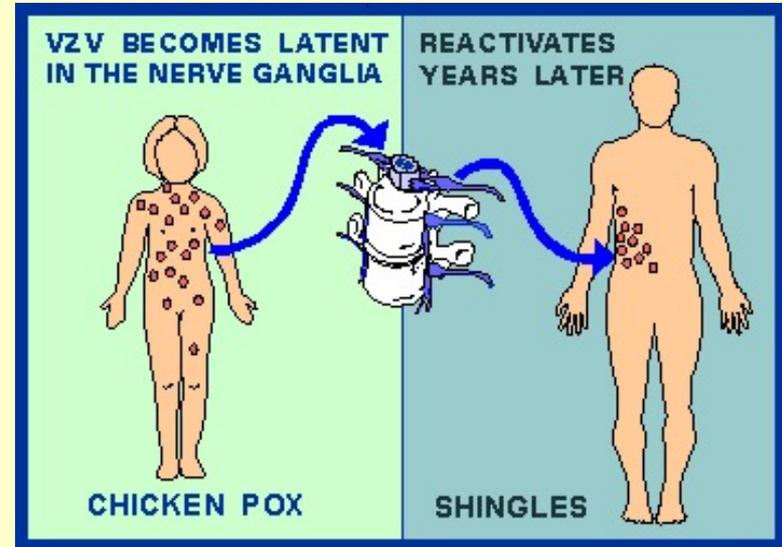
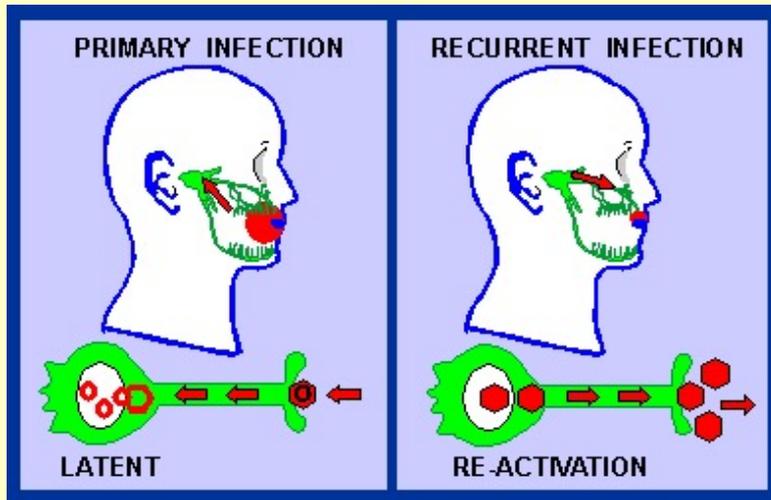
Foscarnet

## **LATÊNCIA**

**Presença prolongada dos vírus em células de um determinado tecido sem replicação.**

**No caso dos herpes simples, após a infecção aguda de células epiteliais, terminais nervosos sensoriais são infectados havendo o transporte nos nucleocapsídeos através dos axônios.**

**O genoma viral se estabelece no núcleo como um epissomo (DNA circular), expressando os genes LAT (só RNA).**



**O re-estímulo pode ser devido a um desbalanço hormonal ou estresse (irradiação solar, nervoso...), levando à migração dos vírus para a pele, através dos axônios, e novo surto de replicação (3-4 até mais de 12 ao ano).**

# HERPESVÍRUS HUMANOS

A ocorrência desses vírus é universal.

**Nomenclatura moderna temos herpesvírus humanos numerados de 1 a 8 (HHV1 a 8), sendo:  
HSV1, HSV2 e Varicela Zoster os HHV1 a 3;  
Epstein-Barr o HHV4; Citomegalovírus o HHV5.  
Daí em diante, HHV6 a 8.**

## **Subfamílias:**

*Alphaherpesvirinae* HHV1 a 3

*Gammapesvirinae* HHV4 e 8

*Betaherpesvirinae* HHV5 a 7

## HERPES SIMPLES 1 E 2 (HSVs )



**O modo de transmissão é pelo contato direto  
(beijo/saliva, relações sexuais).**

**Herpes labial (>HSV1) e genital (>HSV2).**

**As portas de entrada são membranas mucosas e pele, tendo  
células epiteliais como alvo.**

**O HSV1 é adquirido na infância sendo que 2/3 a 3/4 dos  
adultos têm anticorpos. Já o HSV2 é pouco comum antes da  
adolescência sendo que 1/6 a 1/2 dos adultos têm anticorpos. A  
prevalência de HSV2 vem aumentando.**

<b>Infecção</b>	<b>Herpes tipo</b>	<b>Frequência</b>	<b>Idade</b>	<b>Consequência usual</b>	<b>Reincidência</b>
<b>Oral</b>	<b>1&gt;2</b>	<b>Muito comum</b>	<b>Todas</b>	<b>Resolução</b>	<b>Sim</b>
<b>Genital</b>	<b>2&gt;1</b>	<b>Comum</b>	<b>Adultos e adolescentes</b>	<b>Resolução</b>	<b>Sim</b>
<b>Ocular</b>	<b>1</b>	<b>Comum</b>	<b>Todas</b>	<b>Resolução</b>	<b>Sim</b>

**Latência em gânglios nervosos sensoriais**

**(trigêmeo / sacral)**

**Aciclovir**

**famciclovir, valaciclovir**

**idoxuridina, trifluorotimidina, vidarabina (ara-A).**

## **VARICELA ZOSTER (VZV)**

**É transmitido através de inalação e contato direto, tendo como porta de entrada o trato respiratório e as membranas mucosas.**

**As células alvo são as epiteliais.**



**Catapora**



**Zóster**

<b>Doença</b>	<b>Frequência</b>	<b>Idade</b>	<b>Tecido afetado</b>	<b>Consequência</b>
<b>Catapora</b>	<b>Muito comum</b>	<b>Todas</b>	<b>Principalmente a pele</b>	<b>Resolução, Raro ocorrer morte</b>
<b>Zoster (recorrência)</b>	<b>Muito raro</b>	<b>Adultos com idade avançada</b>	<b>Pele e nervos</b>	<b>Resolução, dor crônica, morte é raro</b>

**Latência em gânglios nervosos dorsais**

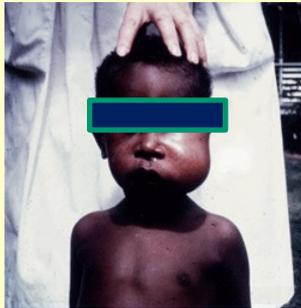
Aciclovir, valaciclovir e famciclovir

## **VIRUS EPSTEIN-BARR (EBV)**

**É transmitido através da saliva e sangue, tendo como porta de entrada a corrente sanguínea e as membranas mucosas.**

**>70% dos adultos é soropositivo.**

**As células alvo são principalmente os linfócitos B presentes na orofaringe e nasofaringe.**



**O EBV é associado ao linfoma de Burkitt (África) e ao carcinoma nasofaríngeo (Ásia).**

<b>Doença</b>	<b>Frequência</b>	<b>Idade</b>	<b>Tecido afetado</b>	<b>Consequência</b>
<b>Mononucleose</b>	<b>Muito comum</b>	<b>Todas</b>	<b>Linfonodos e fígado</b>	<b>Resolução</b>
<b>Linfomas Carcinoma</b>	<b>Muito raro</b>	<b>Todas</b>	<b>Linfonodos fígado, baço cérebro</b>	<b>Morte</b>

**Latência em linfócitos B (bloqueio da apoptose)**

**EBNAs/LPM1**

**O genoma viral é encontrado nas células tumorais.**

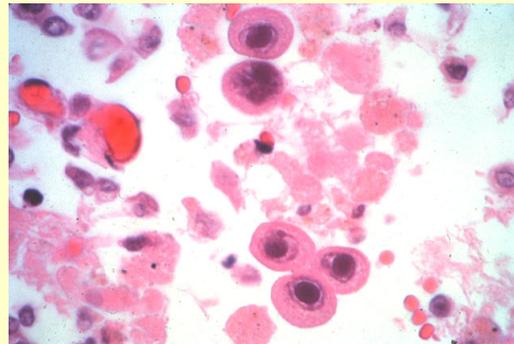
**Possui a capacidade de imortalizar linfócitos B *in vitro*, propriedade muito explorada no estabelecimento de coleções dessas células.**

**Tratamento com drogas não é usualmente aplicado.**

## **CITOMEGALOVÍRUS (CMV)**

**É transmitido através da saliva, sangue, urina e sêmen, tendo como porta de entrada a corrente sanguínea e as membranas mucosas (epitélio da orofaringe), além da via trans-placentária (maior risco se a mãe sofre uma infecção primária durante a gravidez).**

**As células alvo são principalmente os neutrófilos e monócitos.**



**CMV em monócitos no pulmão de um paciente com AIDS  
(coloração com HE)**

<b>Doença</b>	<b>Frequência</b>	<b>Idade</b>	<b>Tecido afetado</b>	<b>Conseqüência</b>
<b>Mononucleose</b>	<b>Comum</b>	<b>Adolescentes</b>	<b>Linfonodos e fígado</b>	<b>Resolução</b>
<b>Hepatite Pneumonia Retinite</b>	<b>Comum em Imunossuprimidos</b>	<b>Todas</b>	<b>Fígado Pulmão Olhos</b>	<b>Pode levar a morte ou cegueira</b>
<b>Infecção Congênita</b>	<b>Pouco comum</b>	<b>Recém-nascido</b>	<b>Cérebro, olhos, Fígado, outros</b>	<b>Problemas no desenvolvimento ou morte</b>

**Latência em monócitos  
(glândulas secretoras e rins).**

**Ganciclovir, forscarnet, cidofovir.**

## **HERPES VÍRUS HUMANO TIPO 6 (HHV6)**

**Associado ao exantema súbito ou roséola, doença com evolução benigna, que afeta crianças de 6 meses a dois anos. Latência em células T.**



## **HHV7**

**Isolado em associação ao HHV6, pouco conhecido.  
Latência em células T.**

## **HHV8**

**Associado a sarcoma de Kaposi em pacientes aidéticos.**

**Latência em linfócitos B**



**Tratamento com drogas não é usualmente aplicado aos HHV6 a 8.**

## **DIAGNÓSTICO**

**O isolamento em cultura de células é demorado e pode falhar. Há várias técnicas de imuno diagnóstico aplicadas a esses vírus (ELISA, Imunofluorescência), e híbridos de cultura em células e imuno diagnóstico que são mais rápidas.**

**As técnicas de detecção de ácidos nucleicos, principalmente PCR, desempenham um papel relevante.**

## **PREVENÇÃO**

**Evitar contato durante as crises (HSVs).**

**Pode ser feito tratamento com imunoglobulina anti VZV.**

**Vacina disponível para VZV (catapora)**

## **DEFESAS DO HOSPEDEIRO**

**Os anticorpos aparecem em poucos dias, porém há um reservatório privilegiado nos neurônios ganglionares no caso dos HSV e VZV, e outras células no caso dos demais herpesvírus.**

**Isso é devido ao fenômeno da latência.**

**Pacientes agamaglobulinêmicos respondem bem à infecção.**

**A resposta imune celular tem um papel mais importante, e com a sua menor eficiência com o aumento da idade ou imunodeficiência adquirida, há a reincidência.**

# Guia de estudos

Que características dos herpesvírus são marcantes na estrutura partícula viral, genomas e interação com os hospedeiros?

Quais são os diferenciais da replicação dos herpesvírus, e em qual fase foram identificados alvos terapêuticos apropriados?

Qual o princípio de ação e as características do aciclovir que o tornam uma droga próxima do ideal?

O que é o fenômeno de latência, provocado pelos herpesvírus, e como ele ocorre?

Quais as principais características das doenças causadas pelos herpesvírus humanos?

Existem vacinas ou outras formas de prevenção para evitar a disseminação dos herpesvírus?