



DEPARTAMENTO DE
MICroBiologia
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO



Infecção do hospedeiro suscetível

Enrique Boccardo

Depto. Microbiologia – ICB/USP

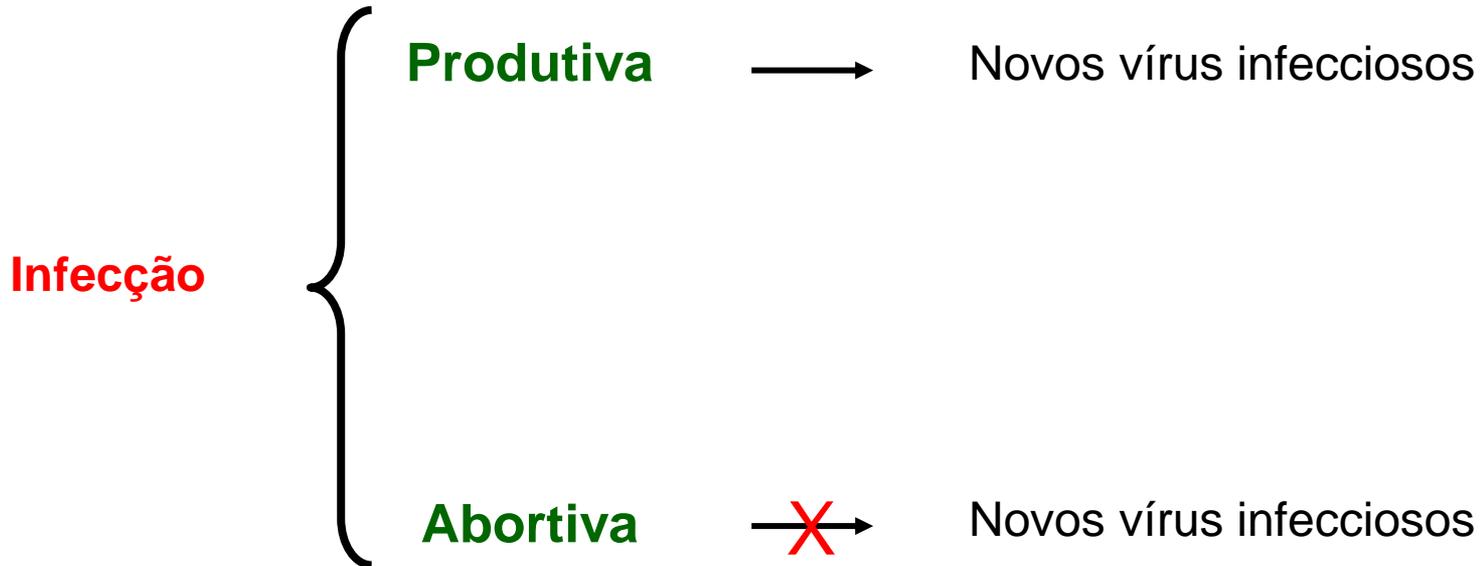
eboccardo@usp.br

Definição

- Os vírus são parasitas intracelulares obrigatórios.
- Portanto, são parasitas obrigatórios de tecidos dentro do organismo.

Infecção

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

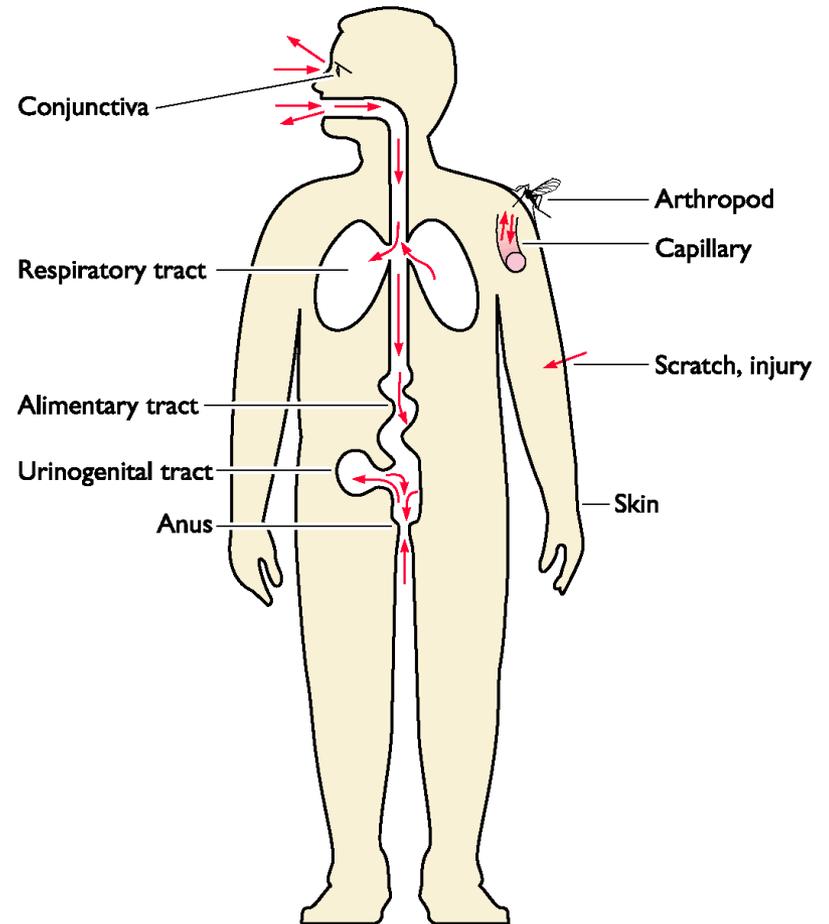


Infeção ≠ doença

ENTRADA E DISSEMINAÇÃO VIRAL

Disseminação Viral - Entrada

- Portas de Entrada =
 - Mucosa do sistema respiratório, digestório, urinário,
 - conjuntiva/córnea
 - Pele
 - Sangue: agulhas, picadas, transfusão,
 - sexual

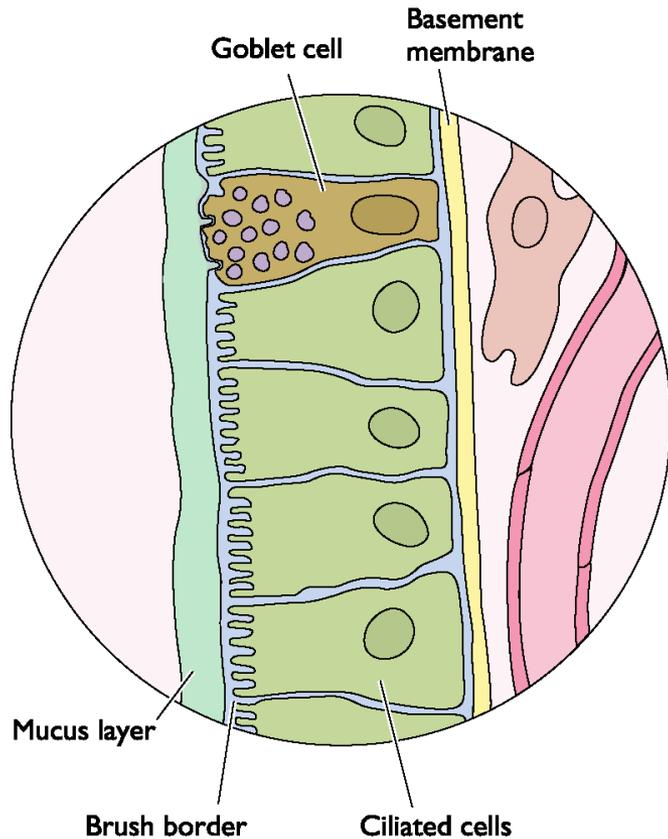


A via respiratória é a mais comum.

Entrada via trato respiratório

- Área, superfície, do pulmão humano = 140 m²
- Mecanismos de defesa:
 - Epitélio mucociliar, (células ciliadas, células que secretam muco, linfócitos, macrófagos)
 - Secreção de IgA
- A transmissão respiratória ocorre por:
 - Aerosóis - vírus influenza
 - Contato direto – rinovírus
- A infecção pode ser
 - localizada – rinovírus
 - sistêmica – vírus influenza

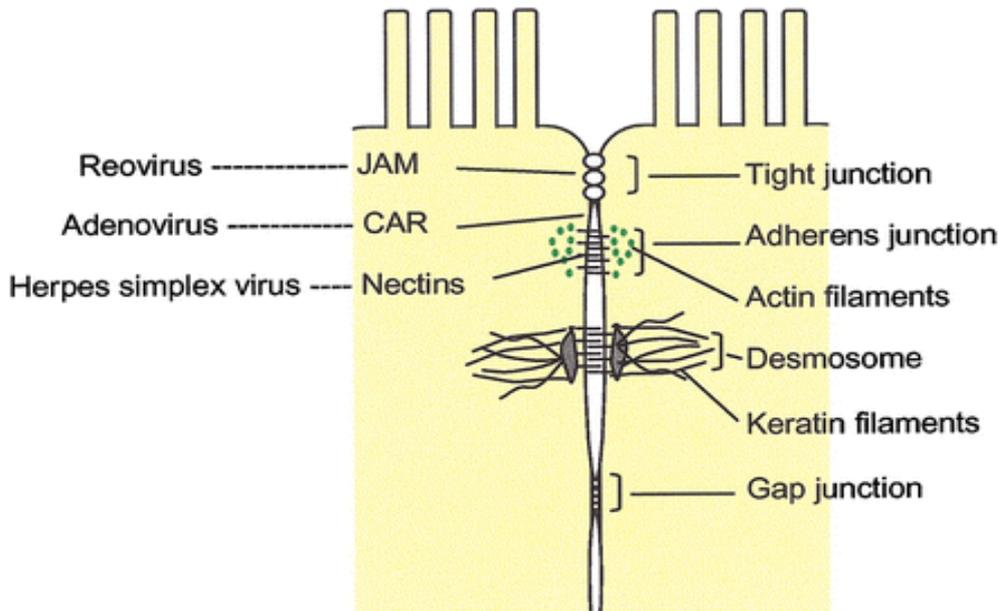
Entrada via trato respiratório



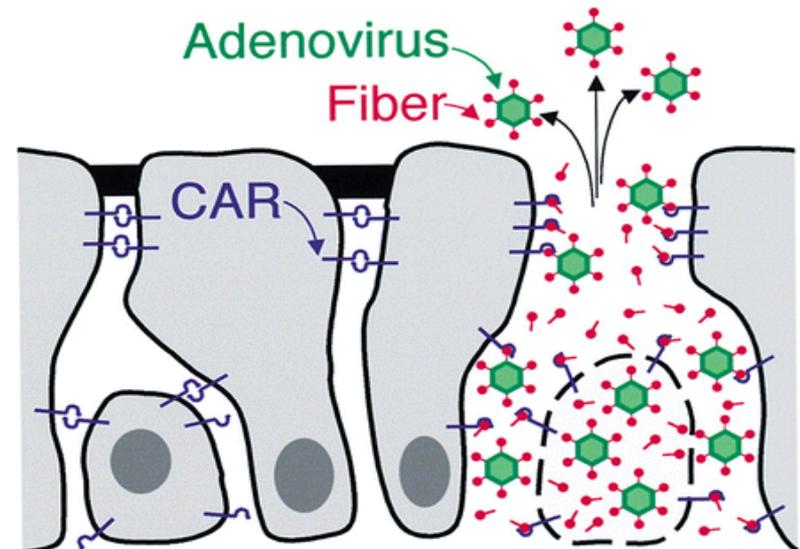
Site of replication	Clinical manifestation	Virus
	Rhinitis (common cold)	Rhinovirus Coronavirus Parainfluenza virus Respiratory syncytial virus Influenza virus Adenovirus Herpes simplex virus Epstein-Barr virus
	Pharyngitis	
	Laryngitis	
	Tracheitis	Parainfluenza virus Respiratory syncytial virus Influenza virus Adenovirus
	Bronchitis	
	Bronchiolitis	
	Bronchopneumonia	

Disseminação Viral - Entrada

- Muitos receptores virais são moléculas de adesão:
 - ICAM - 1 para Rhinovírus
 - CAR- Coxsackie, Adenovirus- Receptor - componente das “tight junctions”



From Spear: Dev Cell 3:462-464 (2002)



From Walters et al Cell 110:789-799 (2002)

Entrada via trato alimentar

- Virus que penetram e se multiplicam no trato alimentar precisam ser resistentes a variações de pH, ação de enzimas digestivas e a condições ambientais extremas.
- O epitelio intestinal é recoberto por células polarizadas, colunares, com microvilosidades.
- Parece uma excelente barreira, no entanto vários tipos de vírus replicam muito bem neste epitélio.

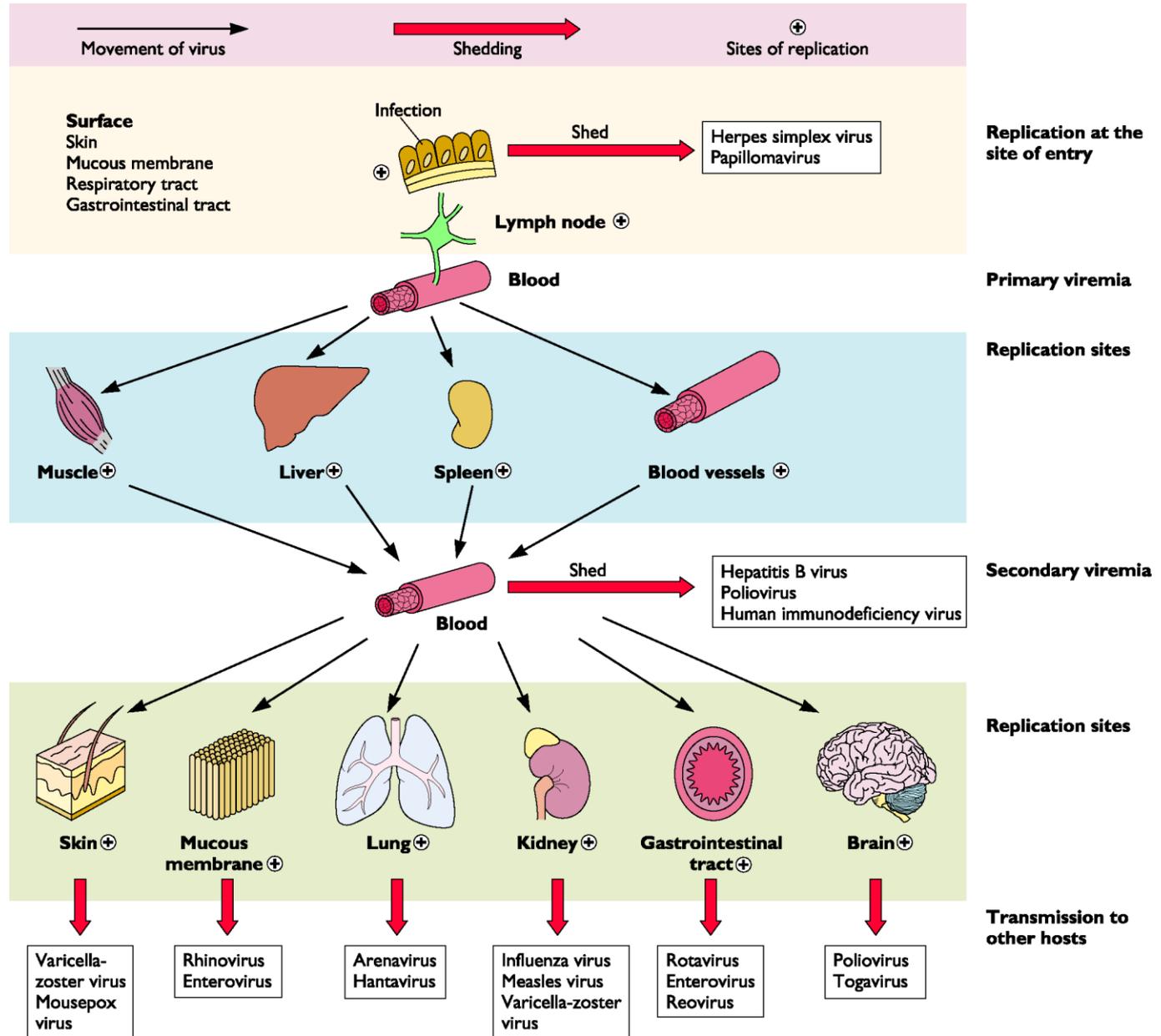
Vírus entéricos

Infecções localizadas: Rotavírus, Norovírus e Coronavírus causam diarreias.

Infecções sistêmicas: Enterovírus (vírus da poliomielite, hepatite A, etc.), Reovírus e Adenovírus.

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

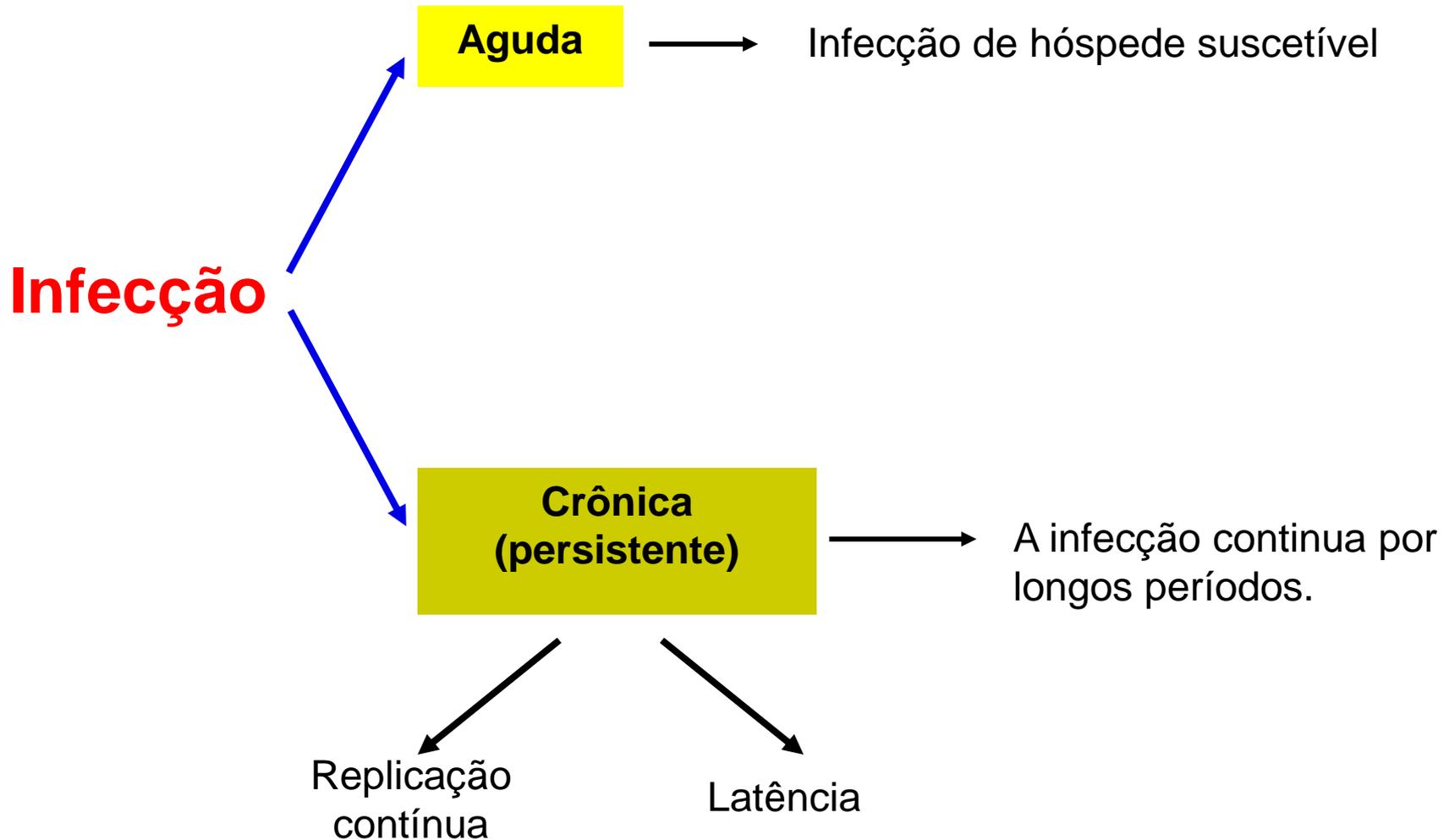
Disseminação viral hematogênica

Após entrada na corrente sanguínea os vírus se disseminam por via hematogênica.

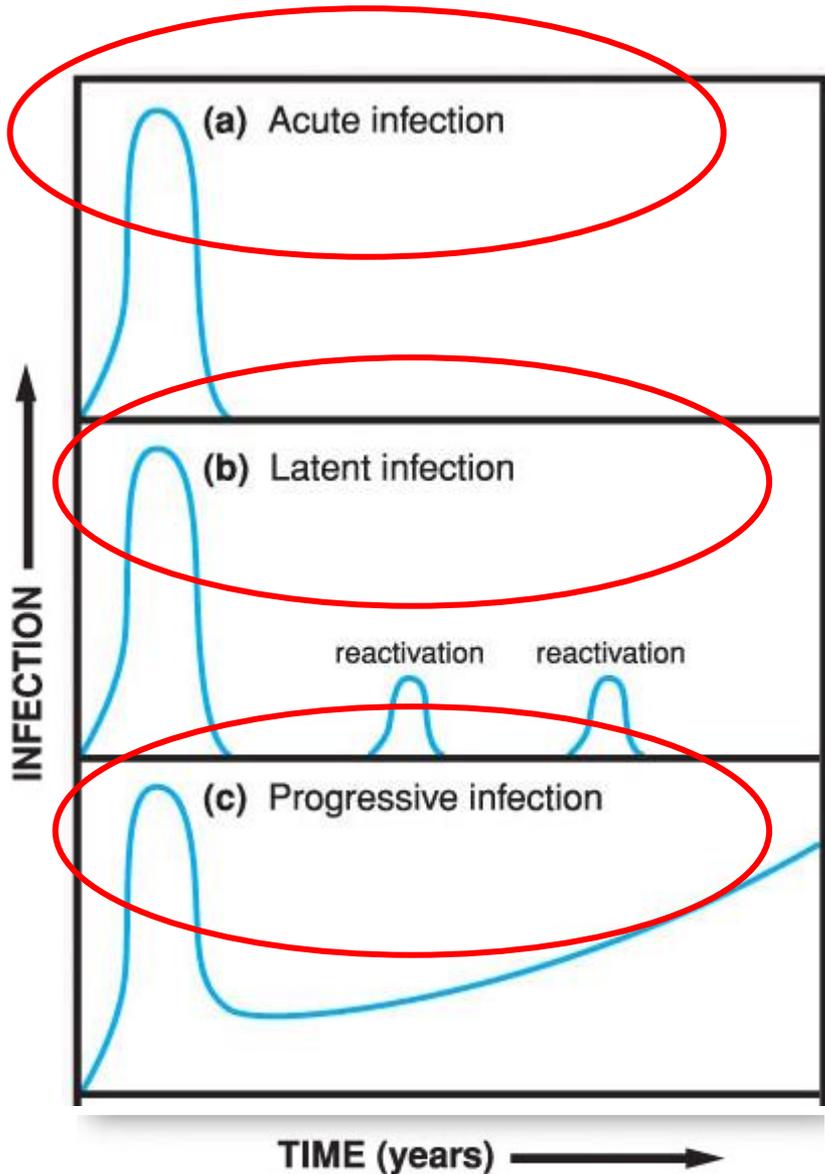
- Presença de vírus no sangue = **viremia**
 - Vírus livres no soro ou dentro de linfócitos.
 - Os vírus passam do epitélio para o sangue via sistema linfático.
-
- **Viremia:**
 - **Ativa** - produzida pela replicação do vírus
 - **Passiva** - causada pela injeção de vírus direto na corrente sanguínea.

PADRÕES DE INFECÇÃO VIRAL

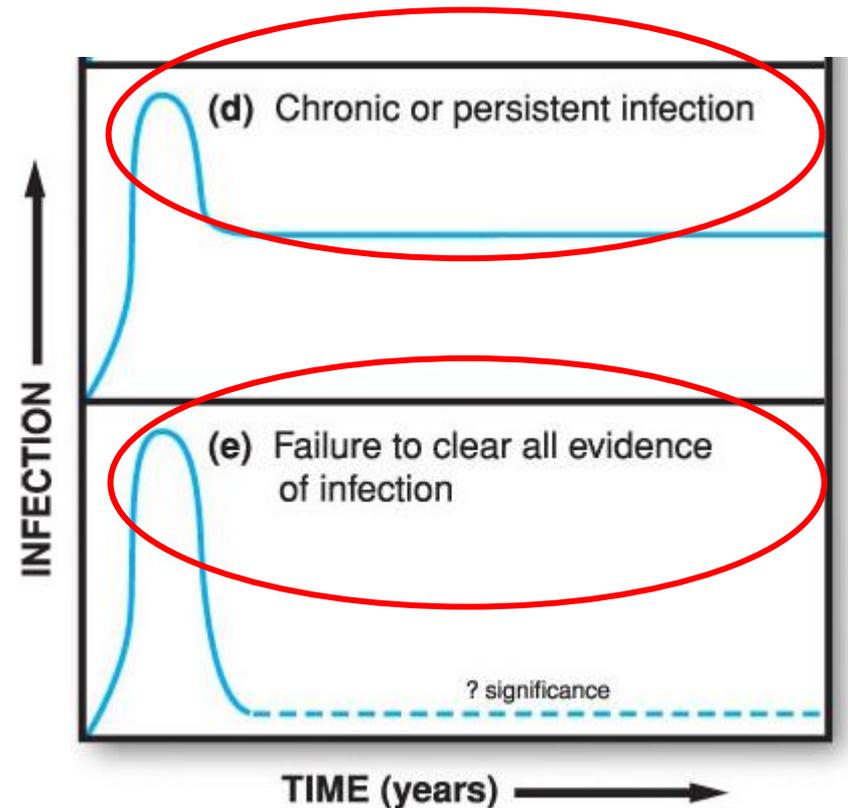
PADRÕES DE INFECÇÃO VIRAL



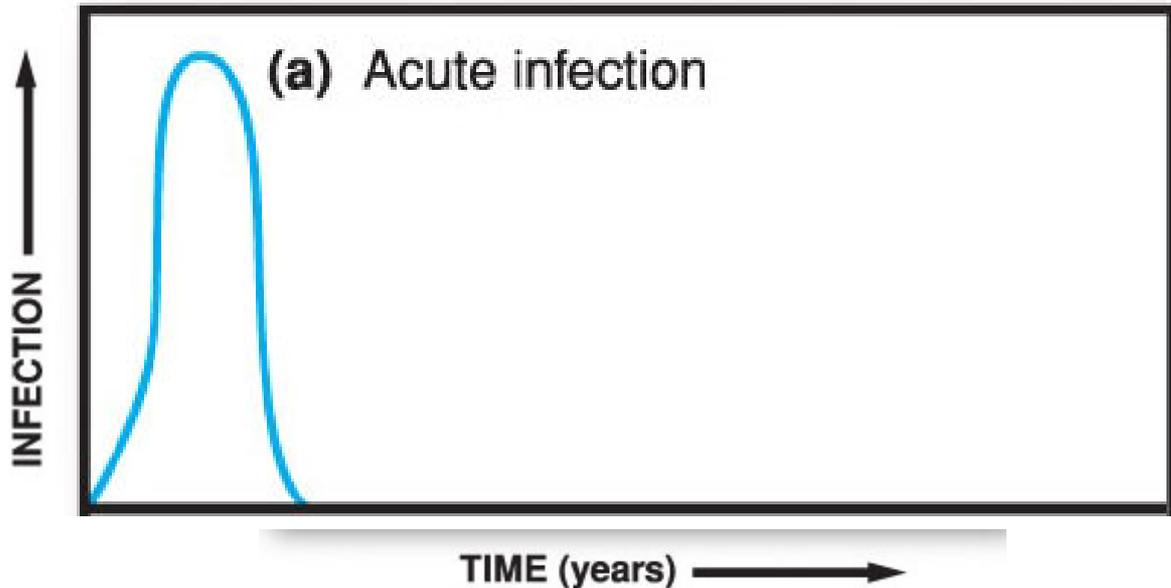
PADRÕES DE INFECÇÃO VIRAL



- Infecção não é sinônimo de doença.



PADRÕES DE INFECÇÃO VIRAL

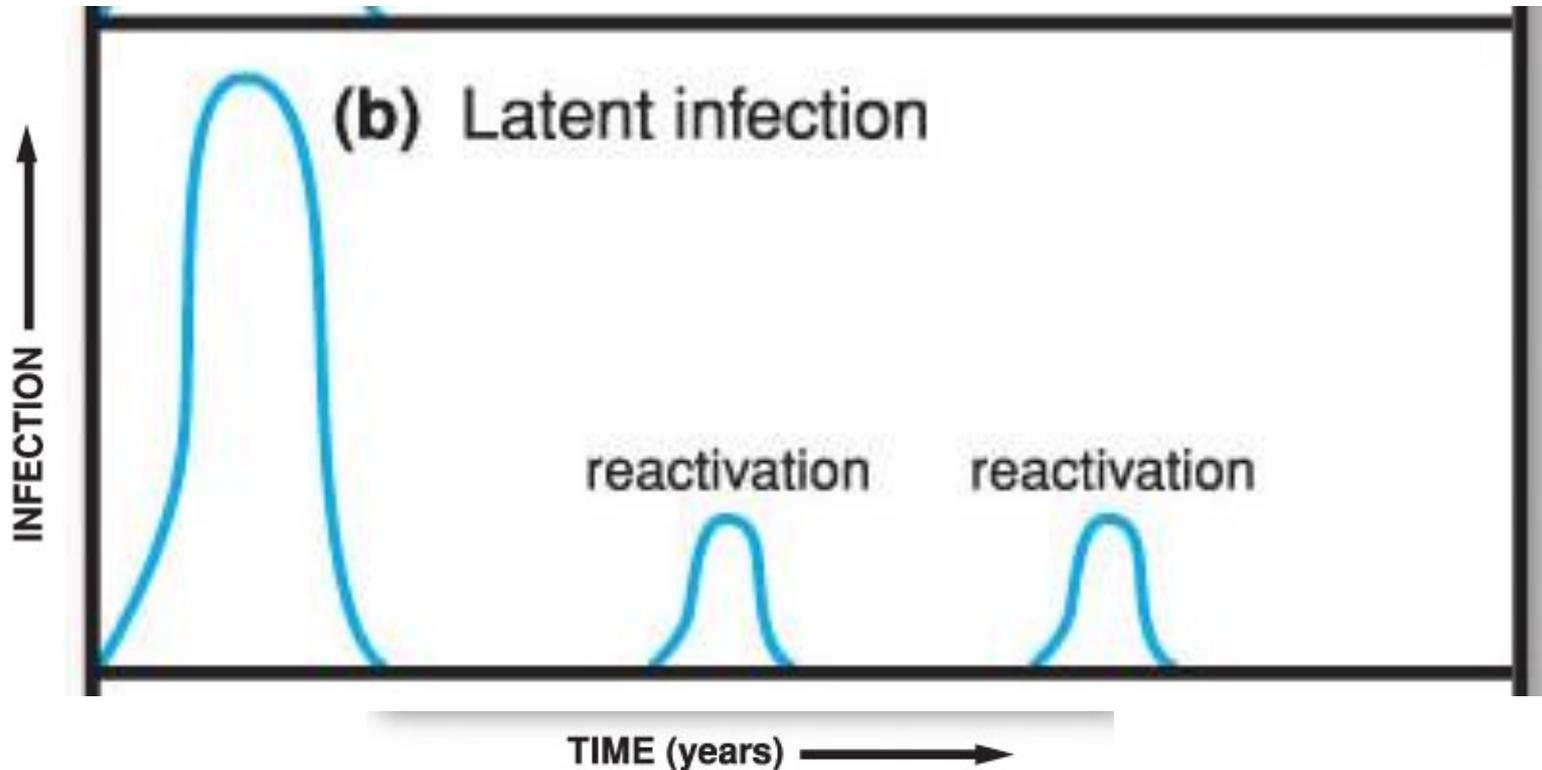


- Infecção restrita no tempo.
 - Rinovírus
 - Influenza
 - Rotavírus
 - Enterovírus

PADRÕES DE INFECÇÃO VIRAL

INFECÇÃO LATENTE

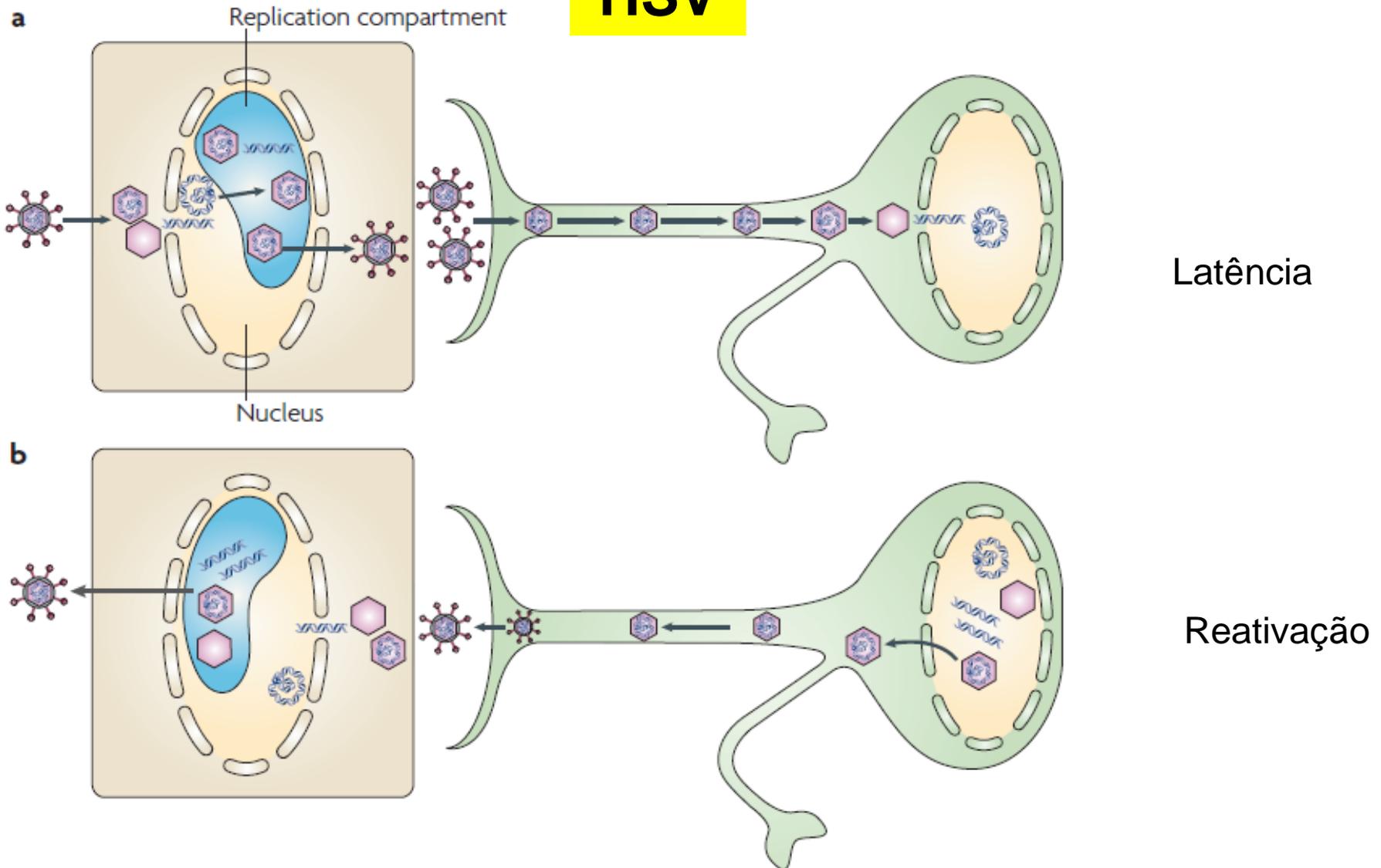
Latência – representa um estado transcricional e traducional único do vírus. O ciclo produtivo não funciona mas pode ser ativado a qualquer momento.



PADRÕES DE INFECÇÃO VIRAL

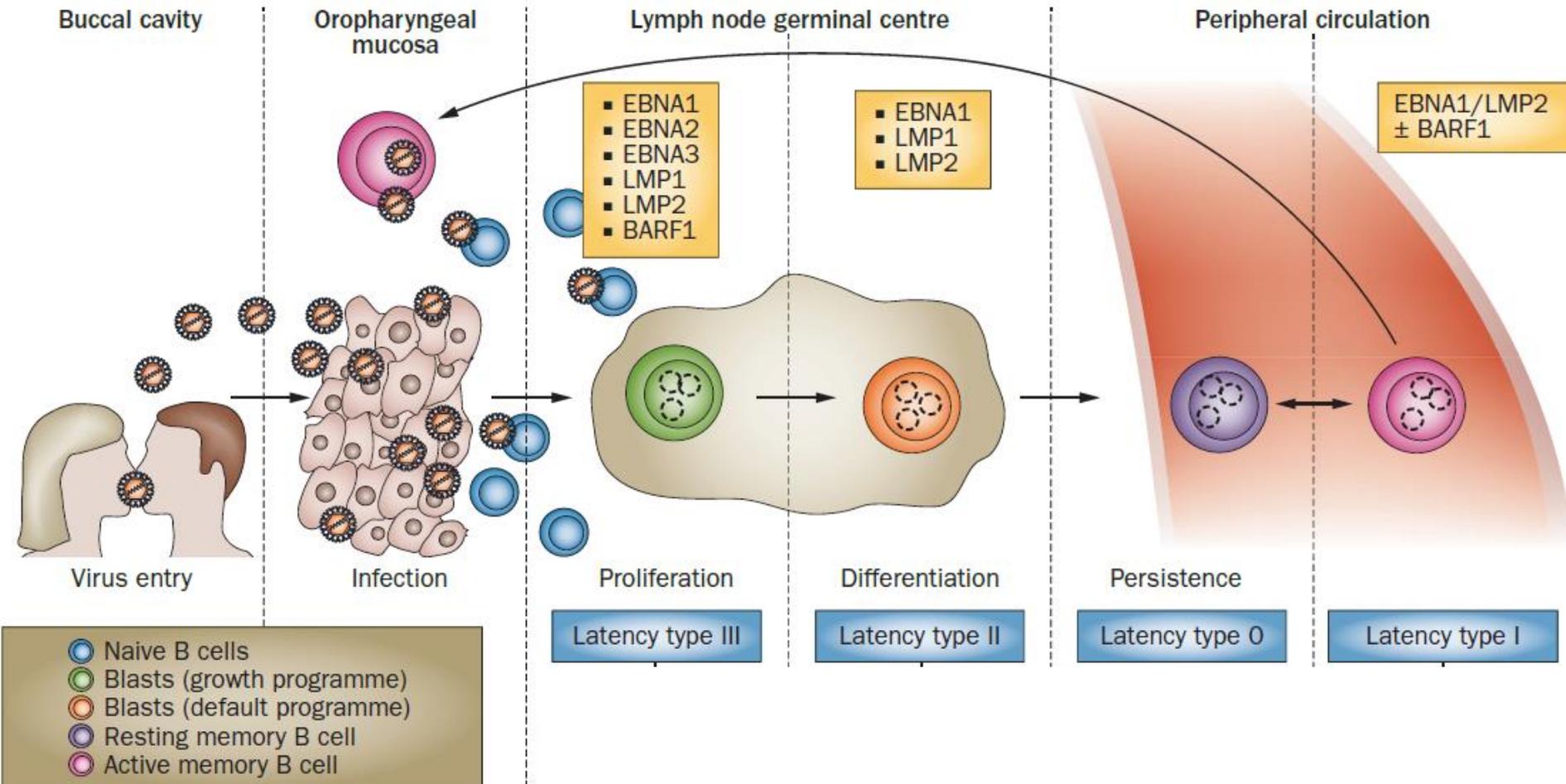
INFECÇÃO LATENTE

HSV

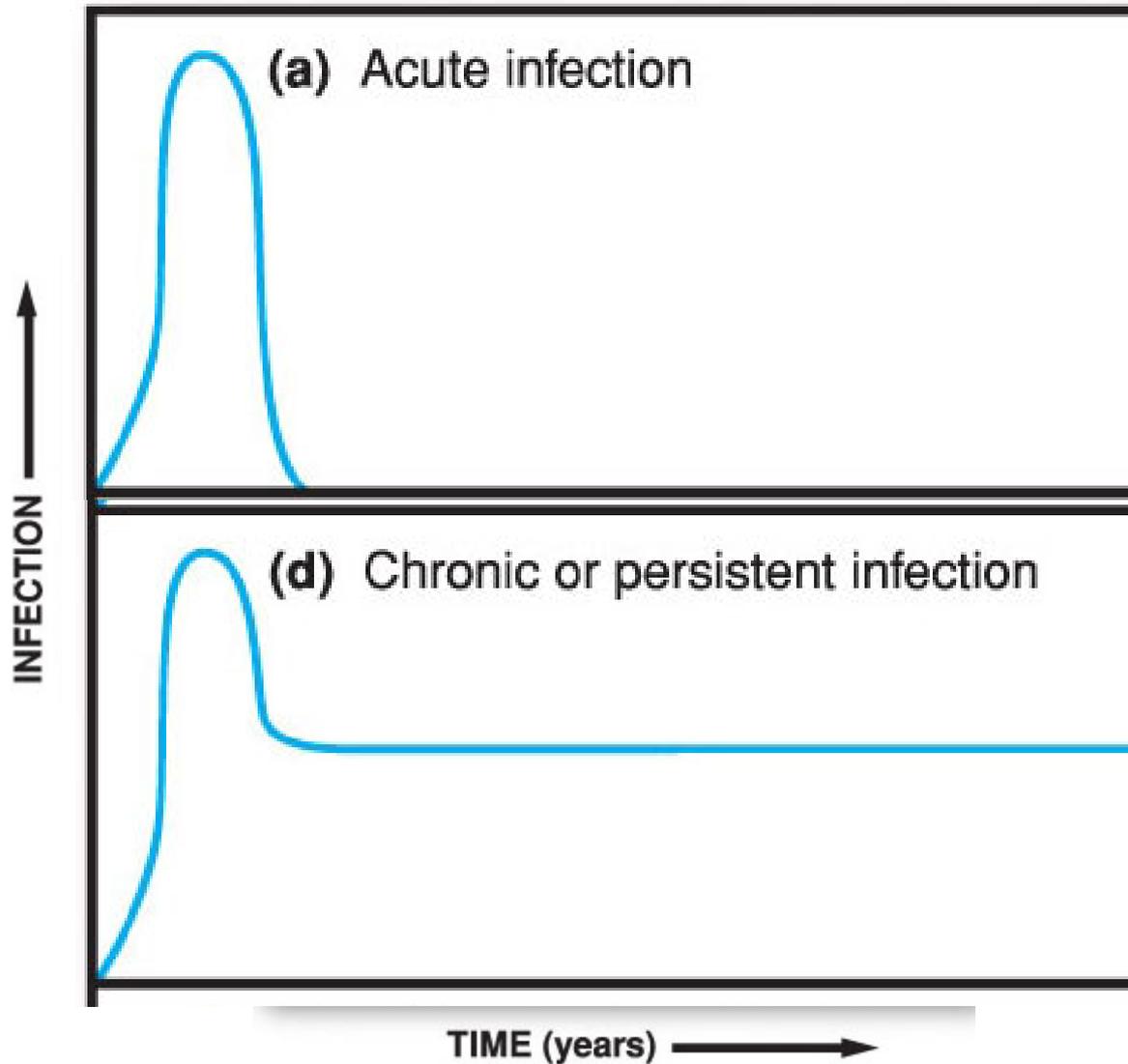


PADRÕES DE INFECÇÃO VIRAL

INFECÇÃO LATENTE



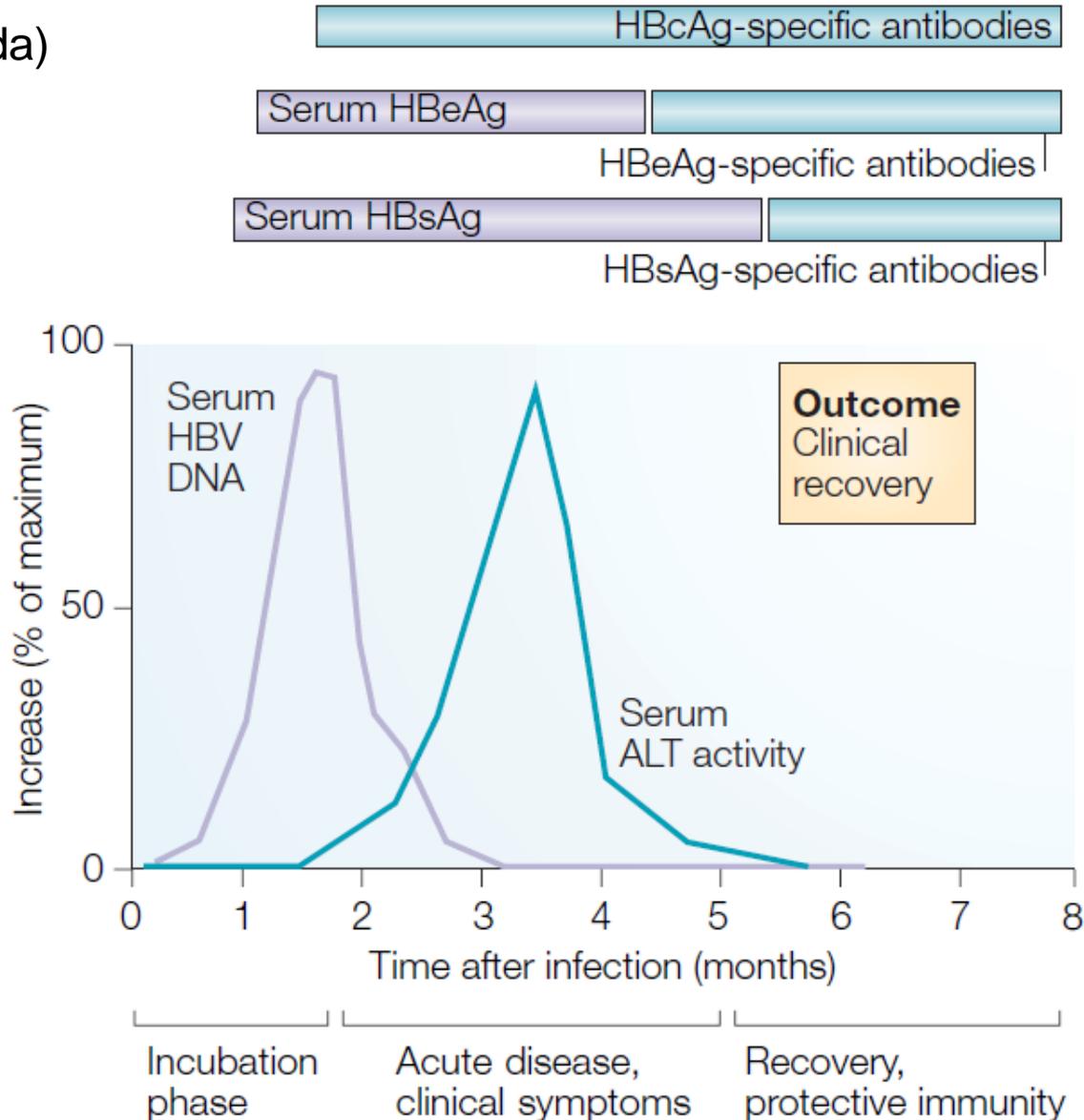
PADRÕES DE INFECÇÃO VIRAL



PADRÕES DE INFECÇÃO VIRAL

INFECÇÃO AGUDA

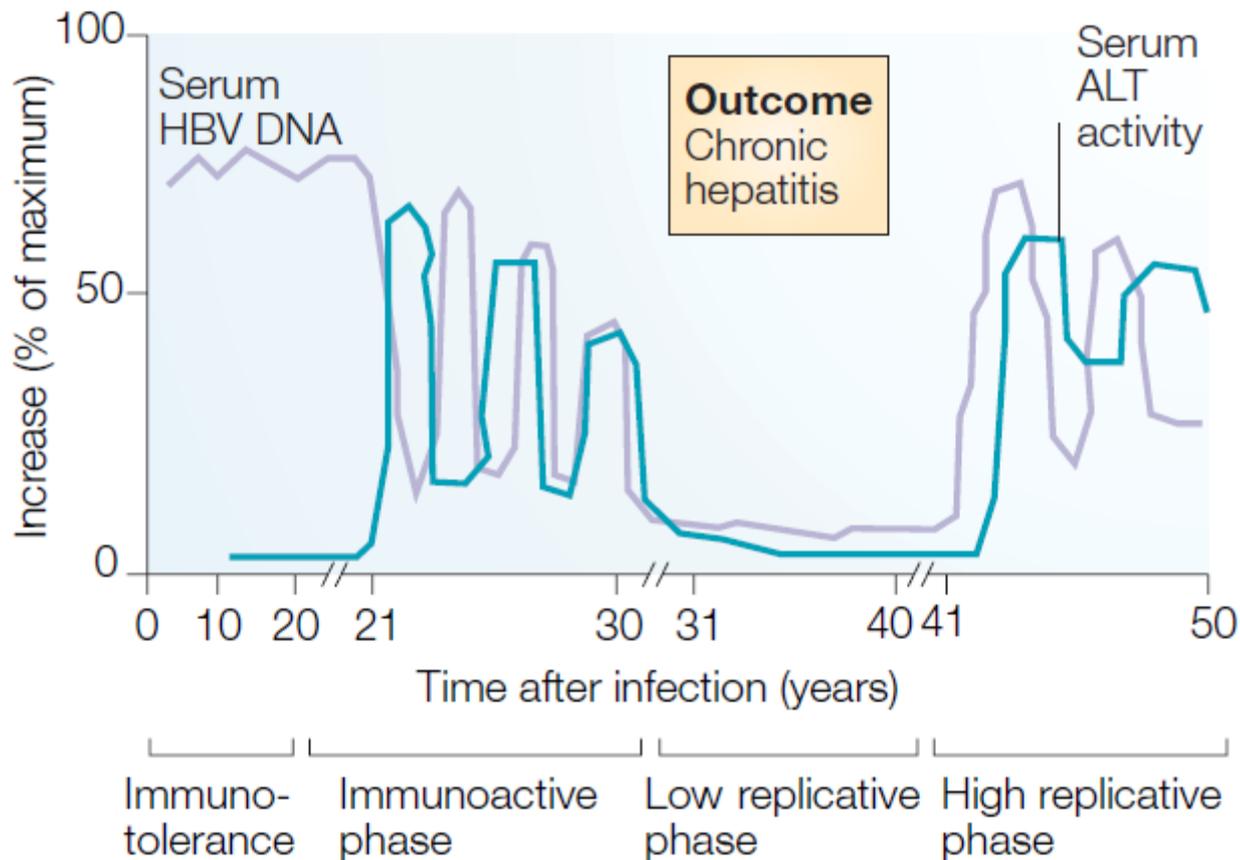
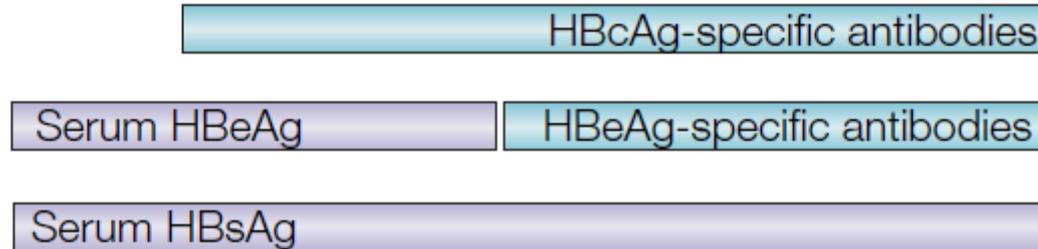
Hepatite B (aguda)



PADRÕES DE INFECÇÃO VIRAL

INFECÇÃO CRÔNICA

Hepatite B (crônica)

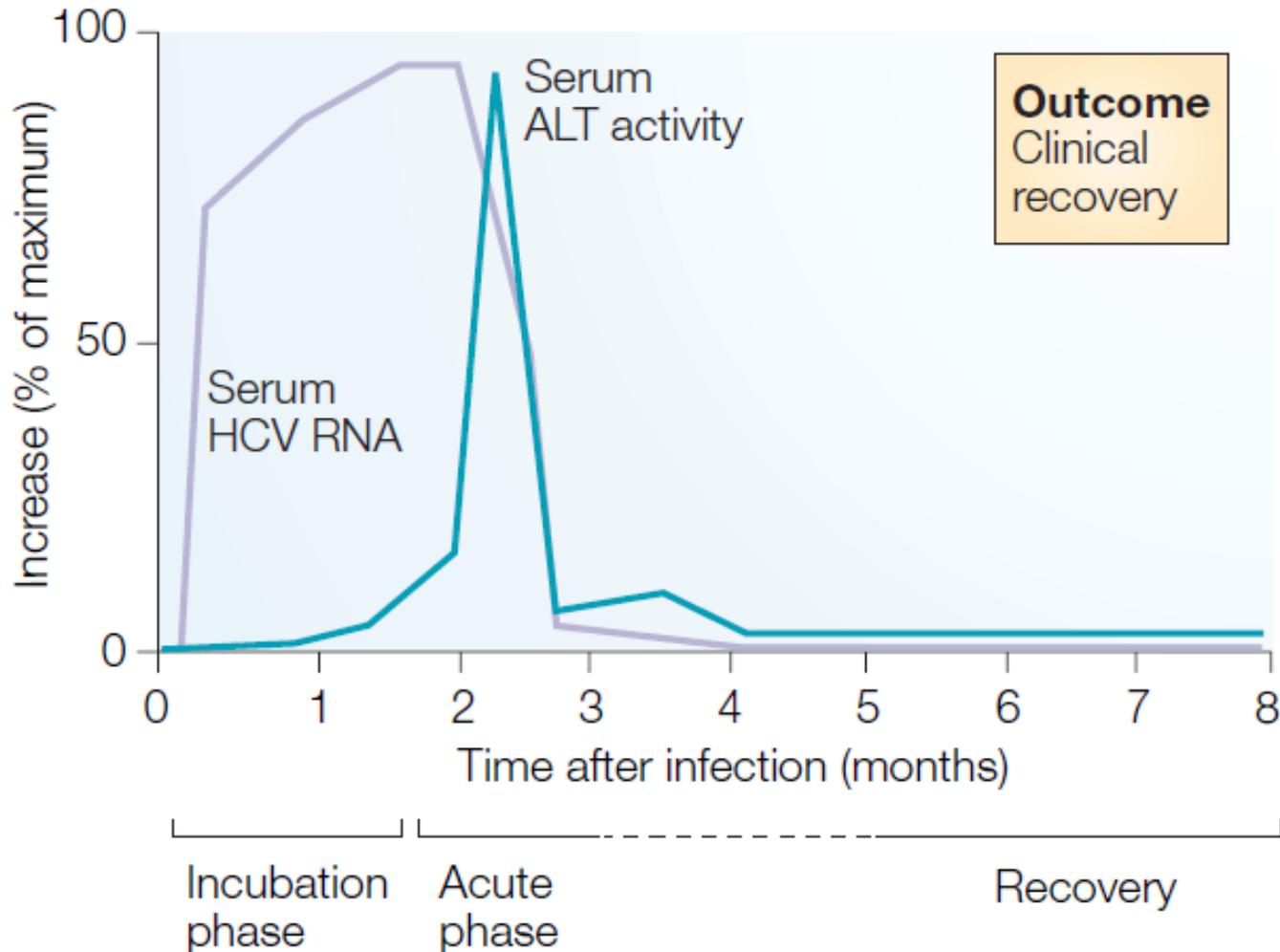


PADRÕES DE INFECÇÃO VIRAL

INFECÇÃO AGUDA

Hepatite C (aguda)

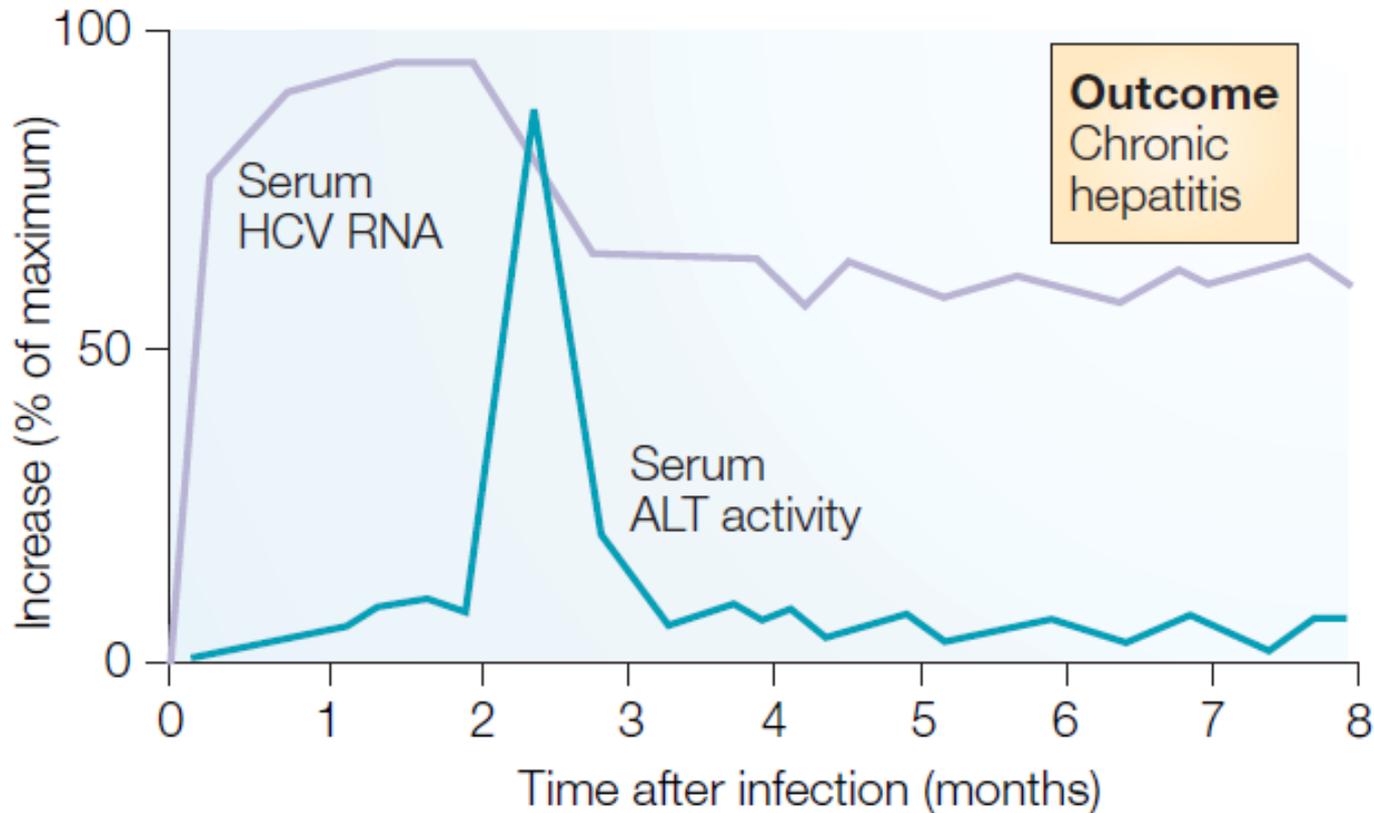
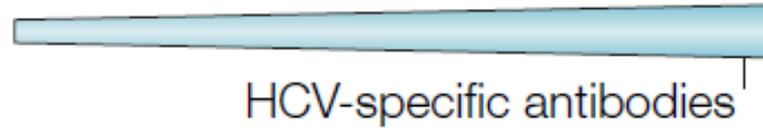
HCV-specific antibodies



PADRÕES DE INFECÇÃO VIRAL

INFECÇÃO CRÔNICA

Hepatite C (crônica)



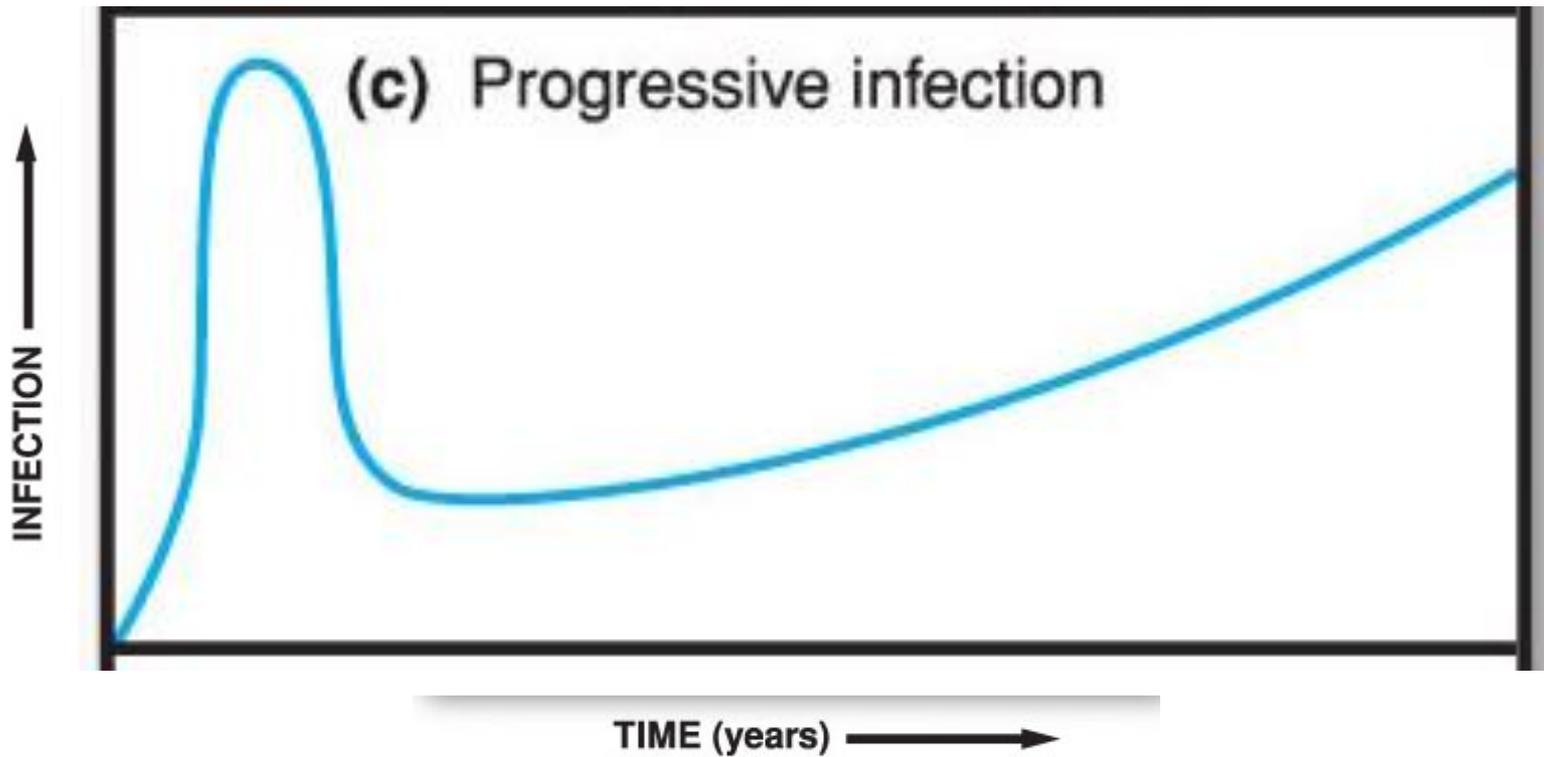
Incubation phase

Acute phase

Viral persistence, chronic hepatitis

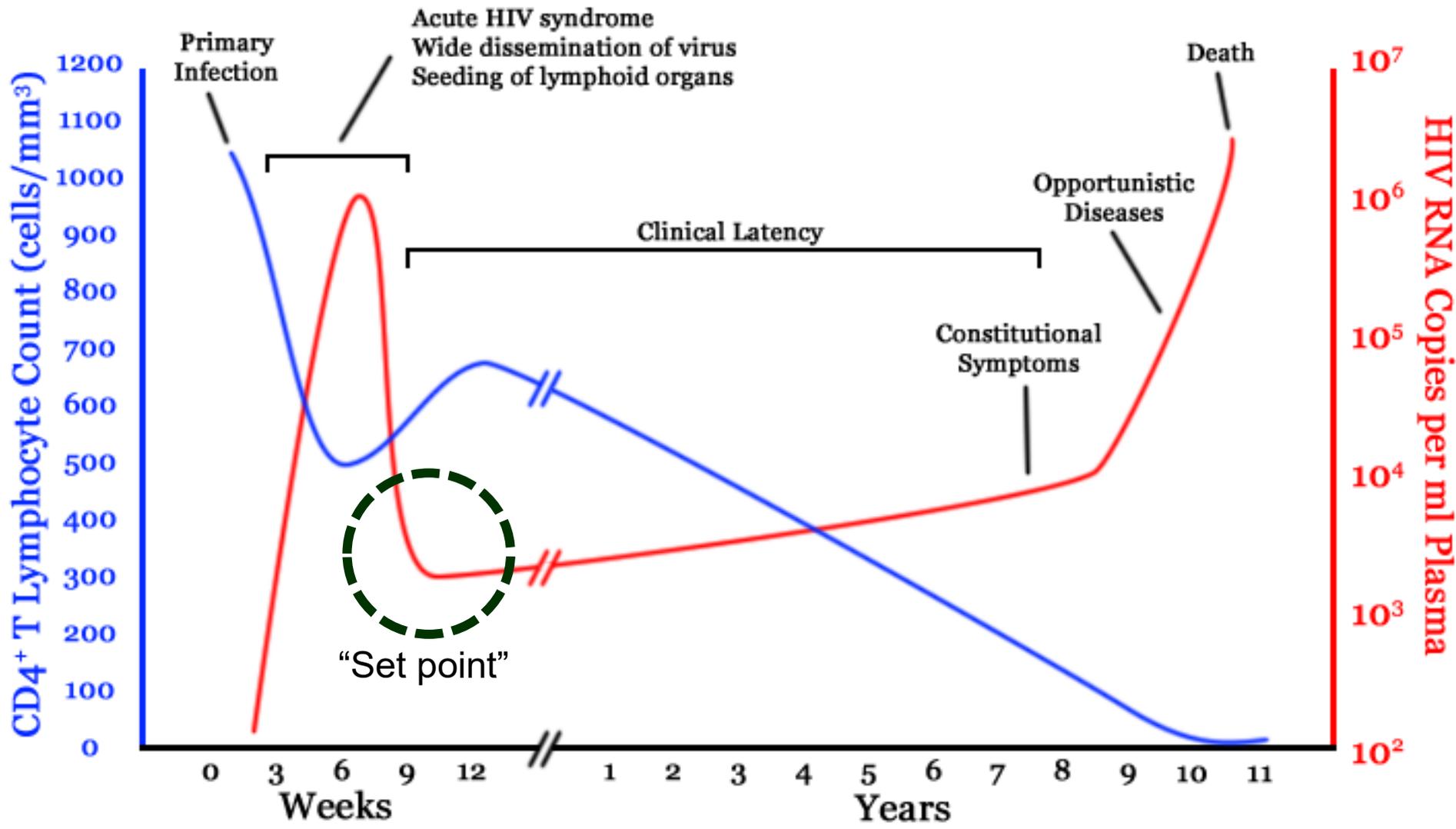
PADRÕES DE INFECÇÃO VIRAL

INFECÇÃO PROGRESSIVA

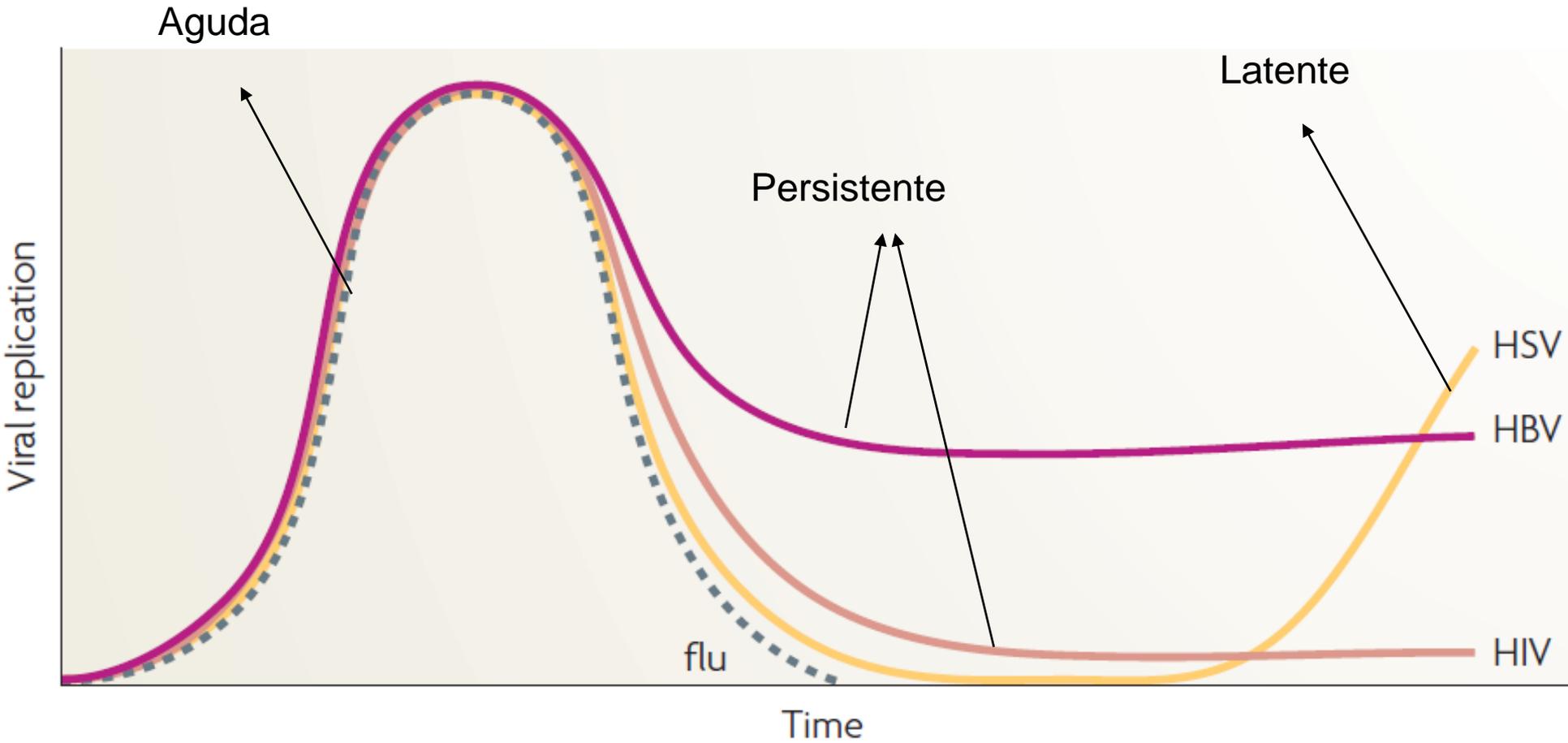


PADRÕES DE INFECÇÃO VIRAL

INFECÇÃO PROGRESSIVA



PADRÕES DE INFECÇÃO VIRAL



PADRÕES DE INFECÇÃO VIRAL

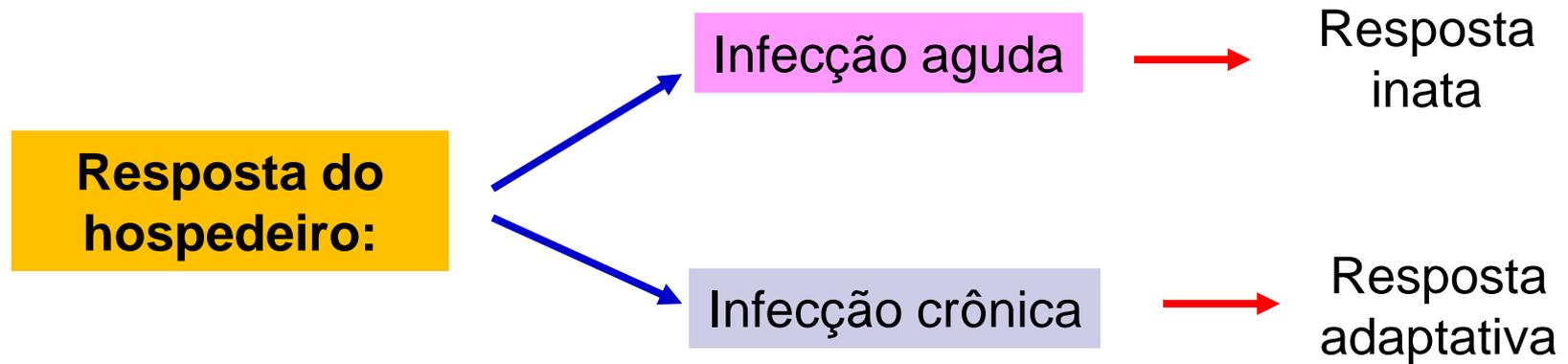
Padrões de infecção viral

- Tipo de vírus
- Via de transmissão
- Resposta do hospedeiro

Virulência

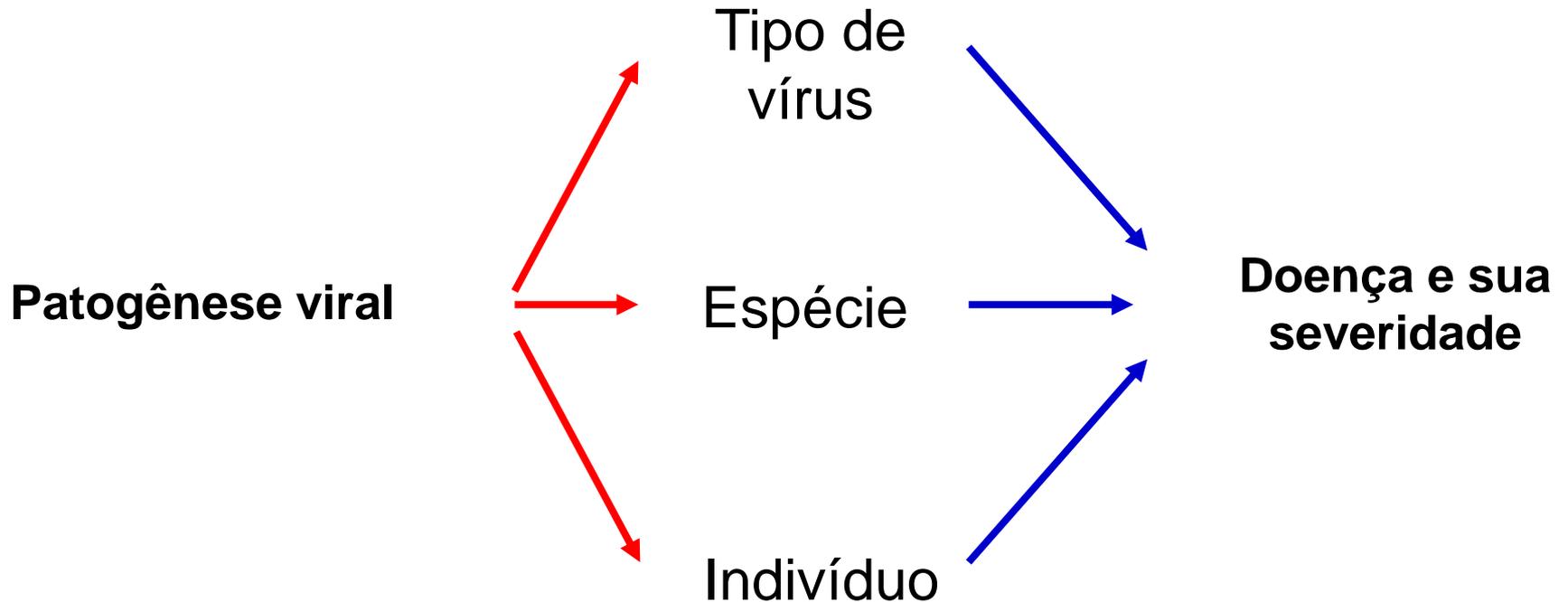
Tropismo

PADRÕES DE INFECÇÃO VIRAL



Mecanismos de Evasão

Infecção vs. Patogênese Viral



- da via de infecção

Infecção vs. Patogênese Viral

- Infecção não é sinônimo de doença.
- Mecanismos importantes podem ser elucidados ao comparar indivíduos infectados assintomáticos e indivíduos com doença.

Patogênese viral

Destruição de tecidos

Indução e secreção de citocinas inflamatórias

Disfunção celular

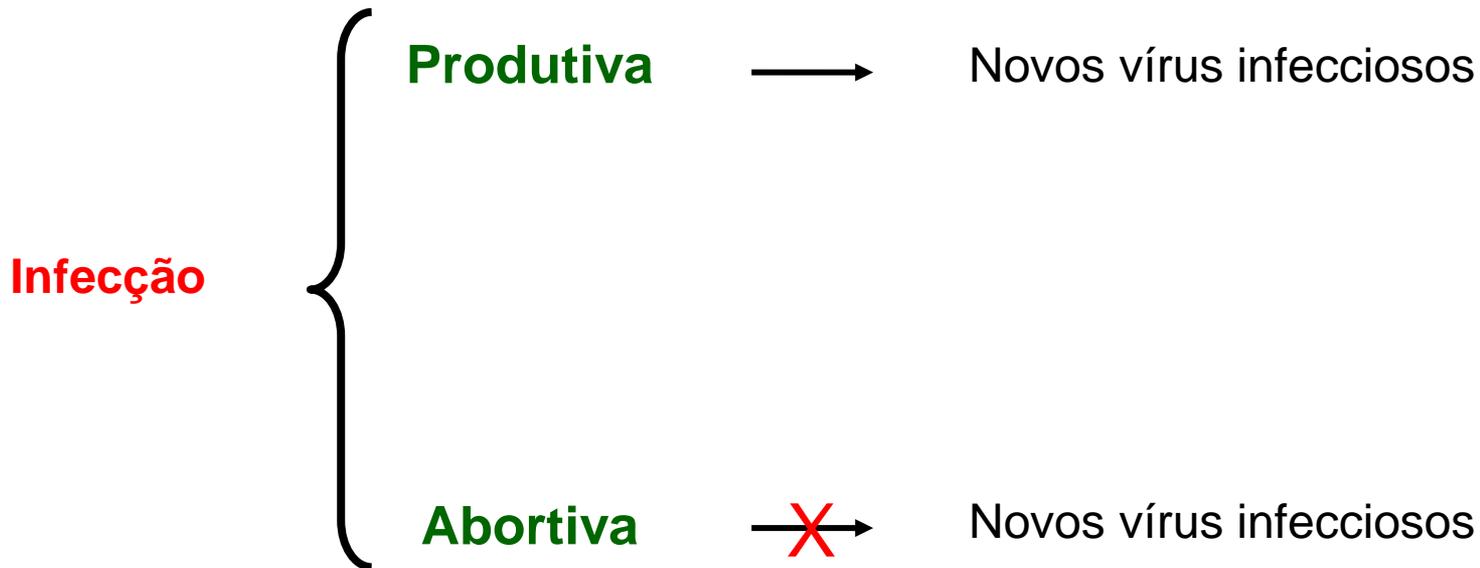
Efeito parâcrino

Indução de tumores

- Definir em termos moleculares a diferença entre infecção e doença

INFECÇÃO VIRAL

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



Infeção ≠ doença

INFECÇÃO VIRAL

O estabelecimento de uma infecção viral produtiva depende de:

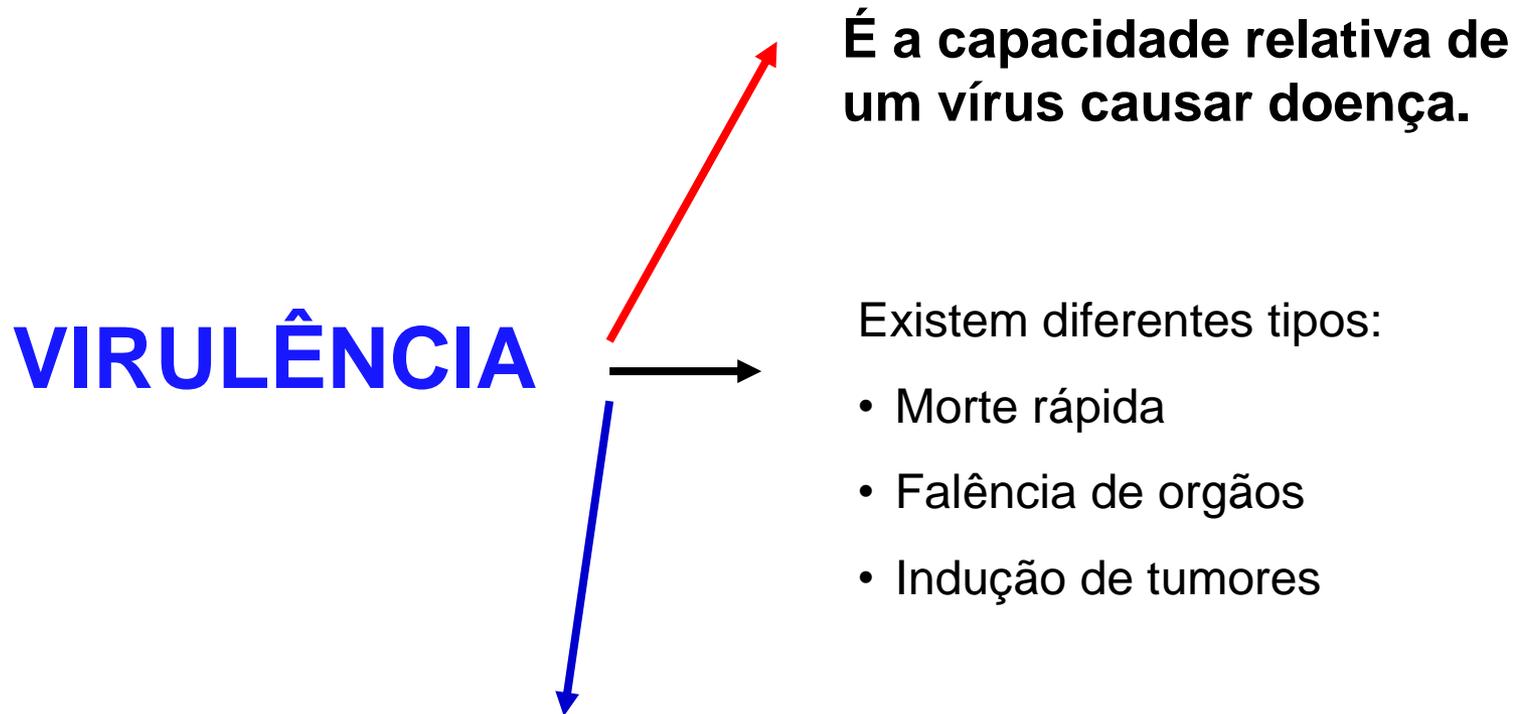
Susceptibilidade: existência de receptores para o vírus.

Permissividade: presença de fatores celulares que permitam a replicação viral eficiente.

Acessibilidade à célula alvo.

Resposta imune: pode determinar o estabelecimento, eliminação ou persistência da infecção.

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.

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

VIRULÊNCIA

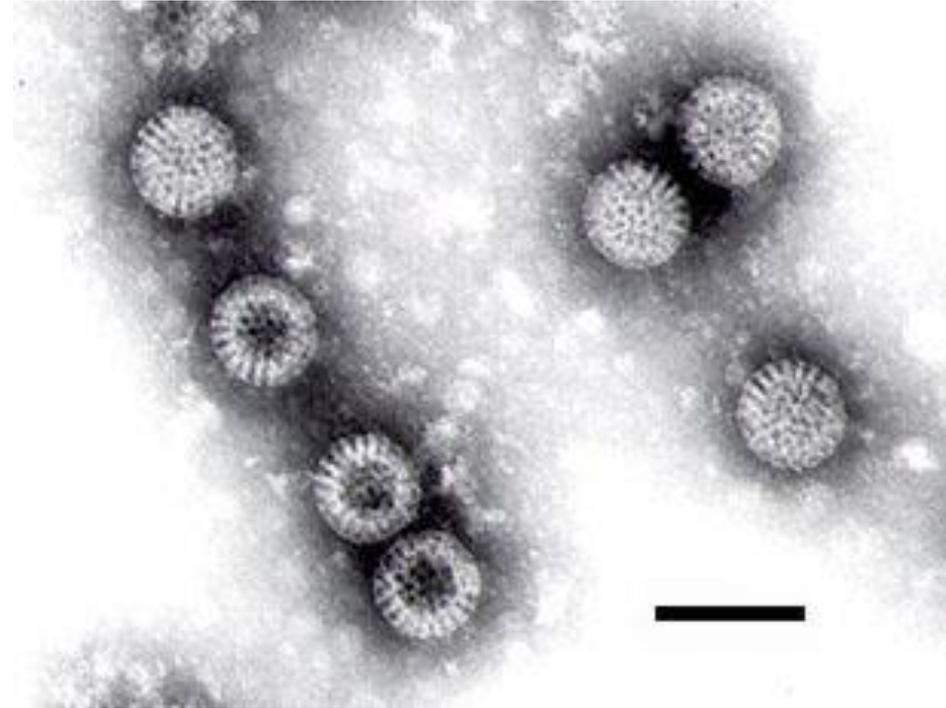
Fatores de Virulência são moléculas expressas por vírus que permitem que os mesmos:

- 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)

VIRULÊNCIA

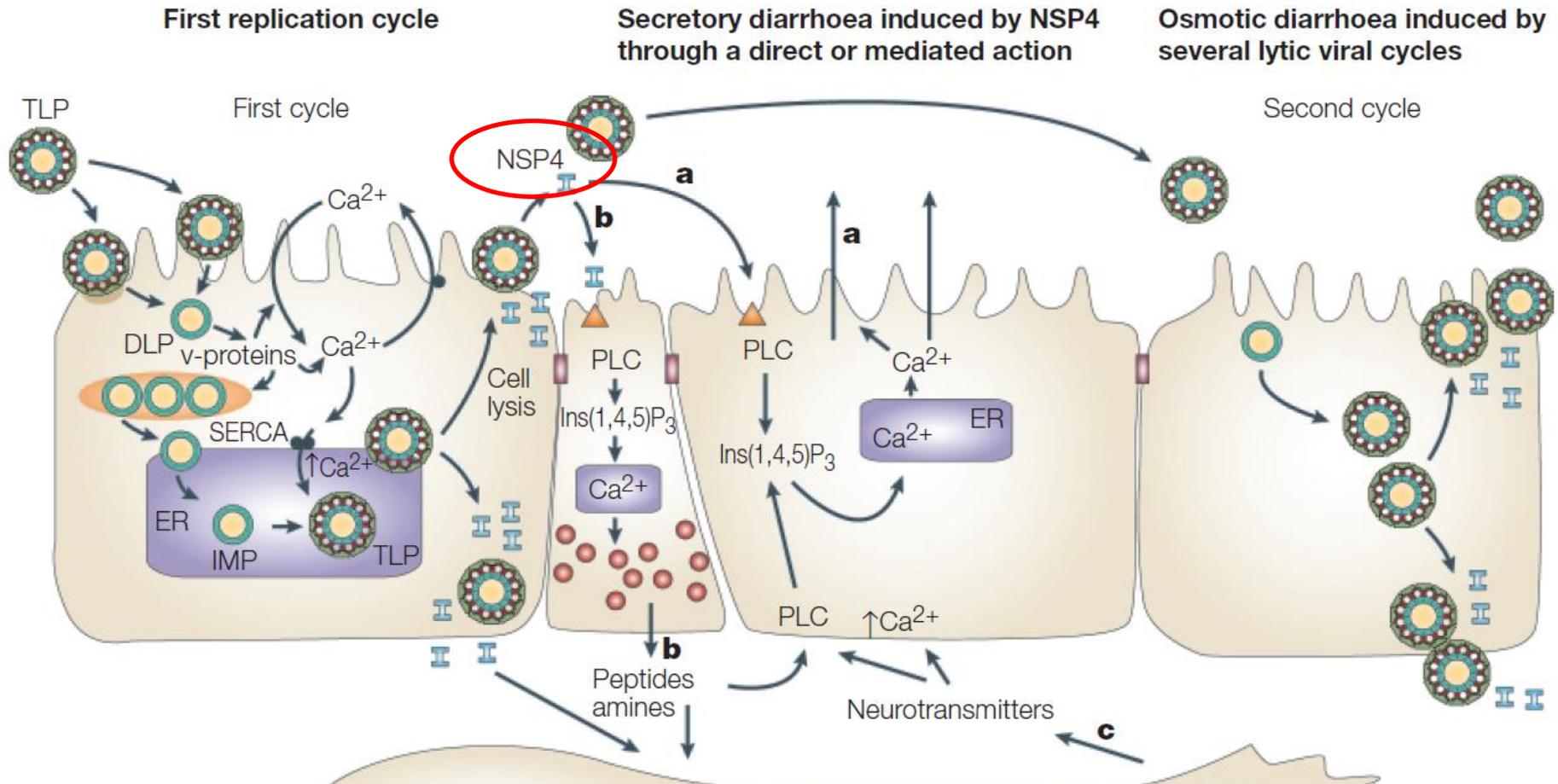
Rotavírus

- 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**

VIRULÊNCIA Rotavírus



Segunda etapa: **lise das células** em escova, do epitélio intestinal, isto é, as células produtoras de lactase.

Consequente, acúmulo de lactose no lúmen que é compensado pela liberação de água = **diarréia osmótica**

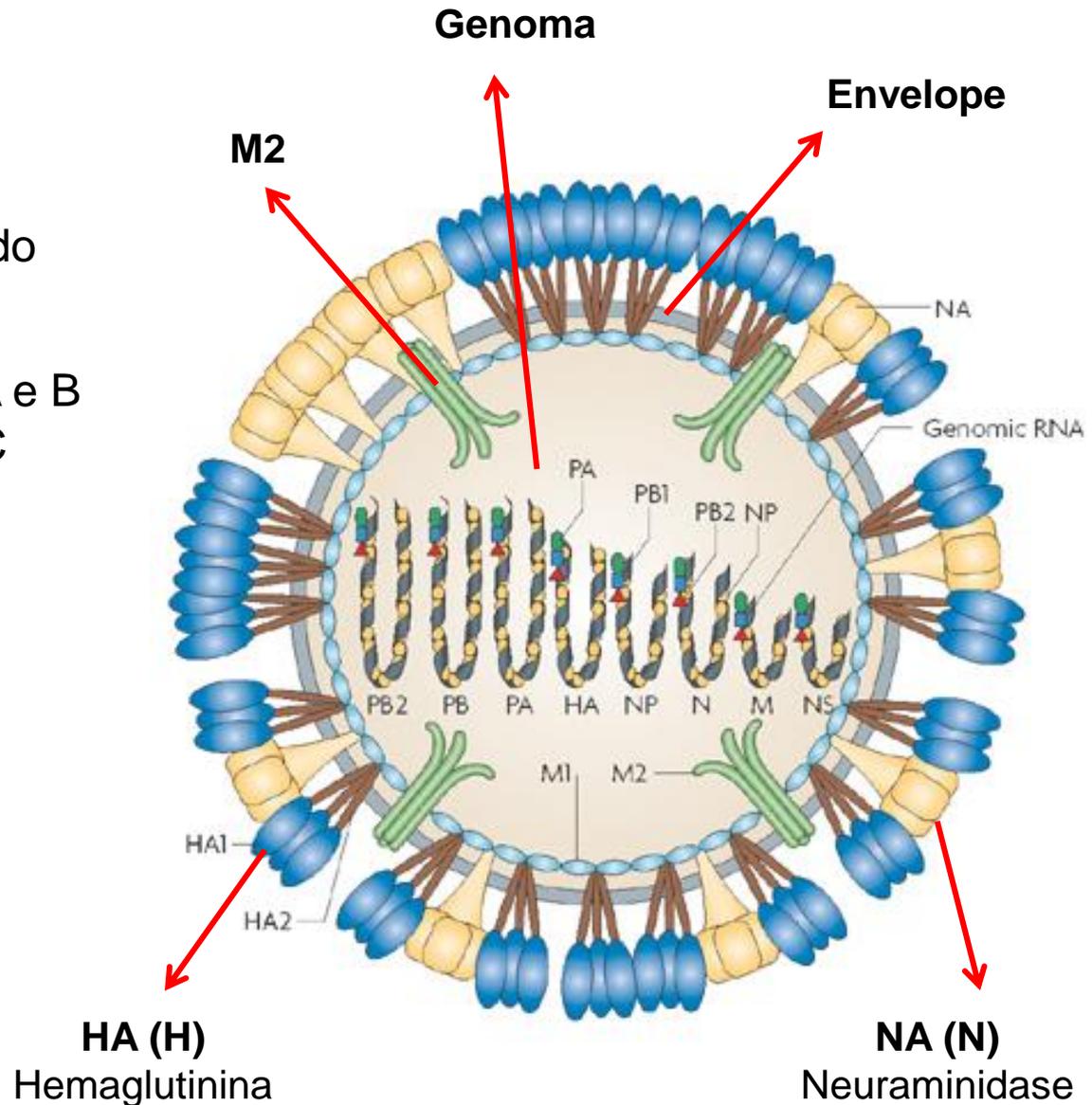
VIRULÊNCIA

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



VIRULÊNCIA

Pandemias por influenza

1918	H1N1	Gripe Espanhola	20-40 milhões de mortes
1957	H2N2	Gripe Asiática	1-2 milhões de mortes
1968	H3N2	Gripe de Hong-Kong	700,000 mortes
1977	H1N1	Re-aparição	Sem pandemia
1997	H5N1	Gripe aviária	poucos mortos, mas...
2009	H1N1	Gripe suína	milhares de mortos

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**

VIRULÊNCIA

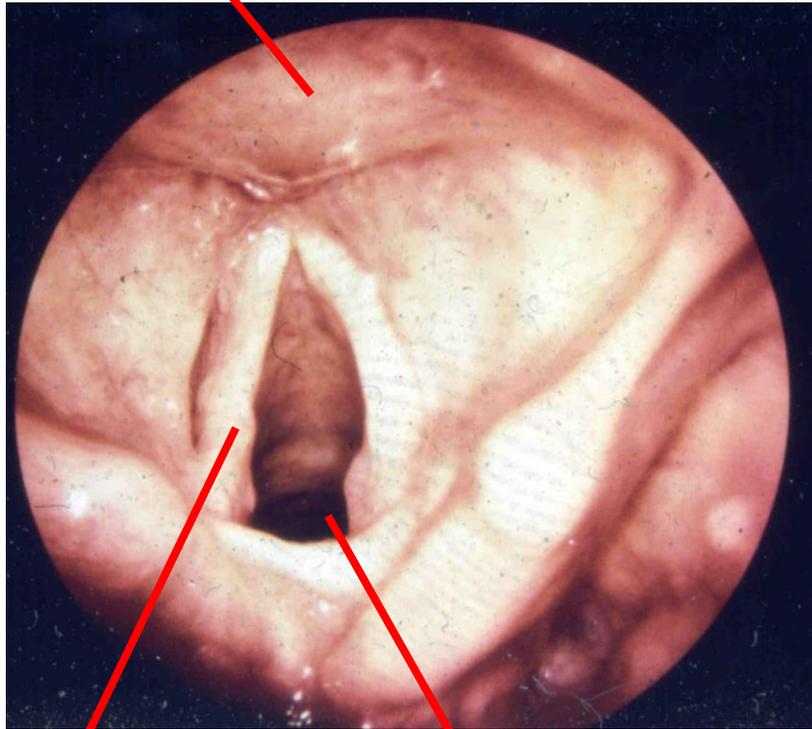
Verrugas genitais causadas por HPV



VIRULÊNCIA

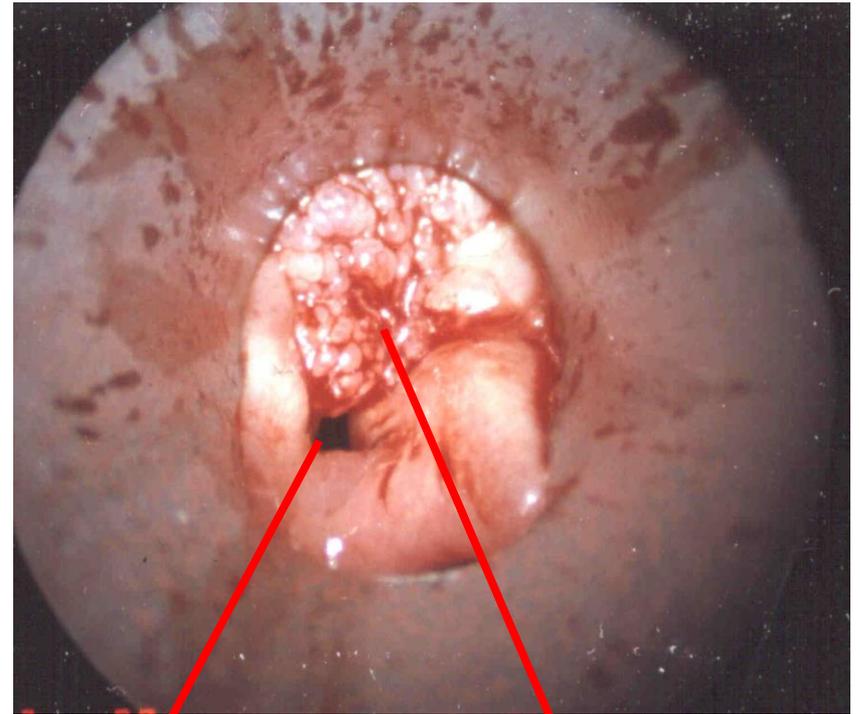
Papilomatose de Laringe (HPV-6/11)

Epiglote



Cordas vocais

Traquéia

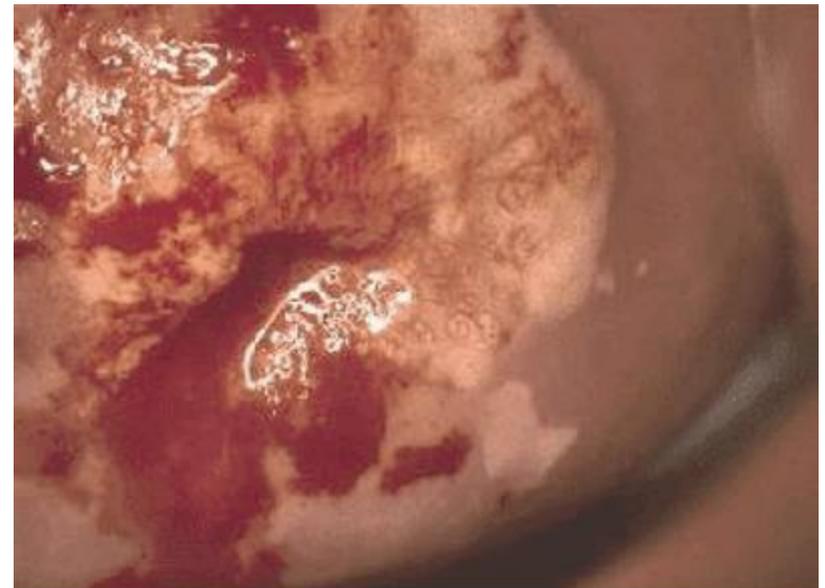
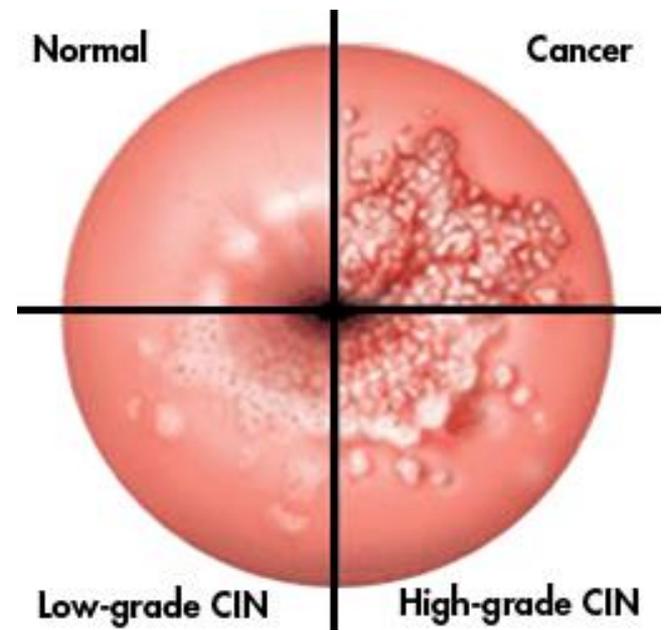
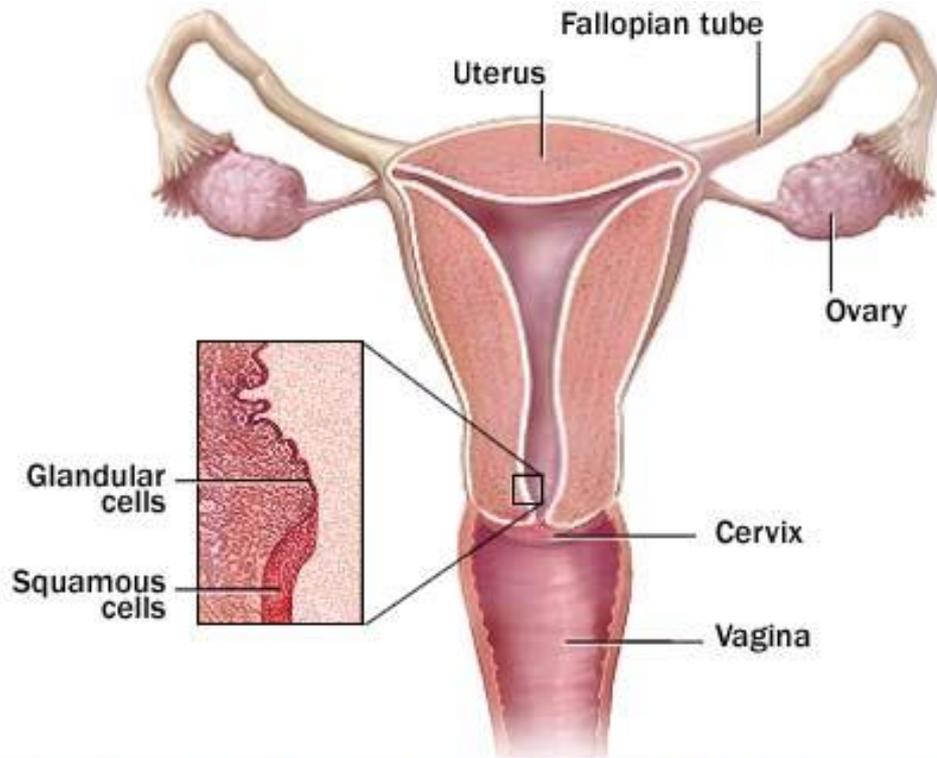


Entrada
de ar

Papiloma

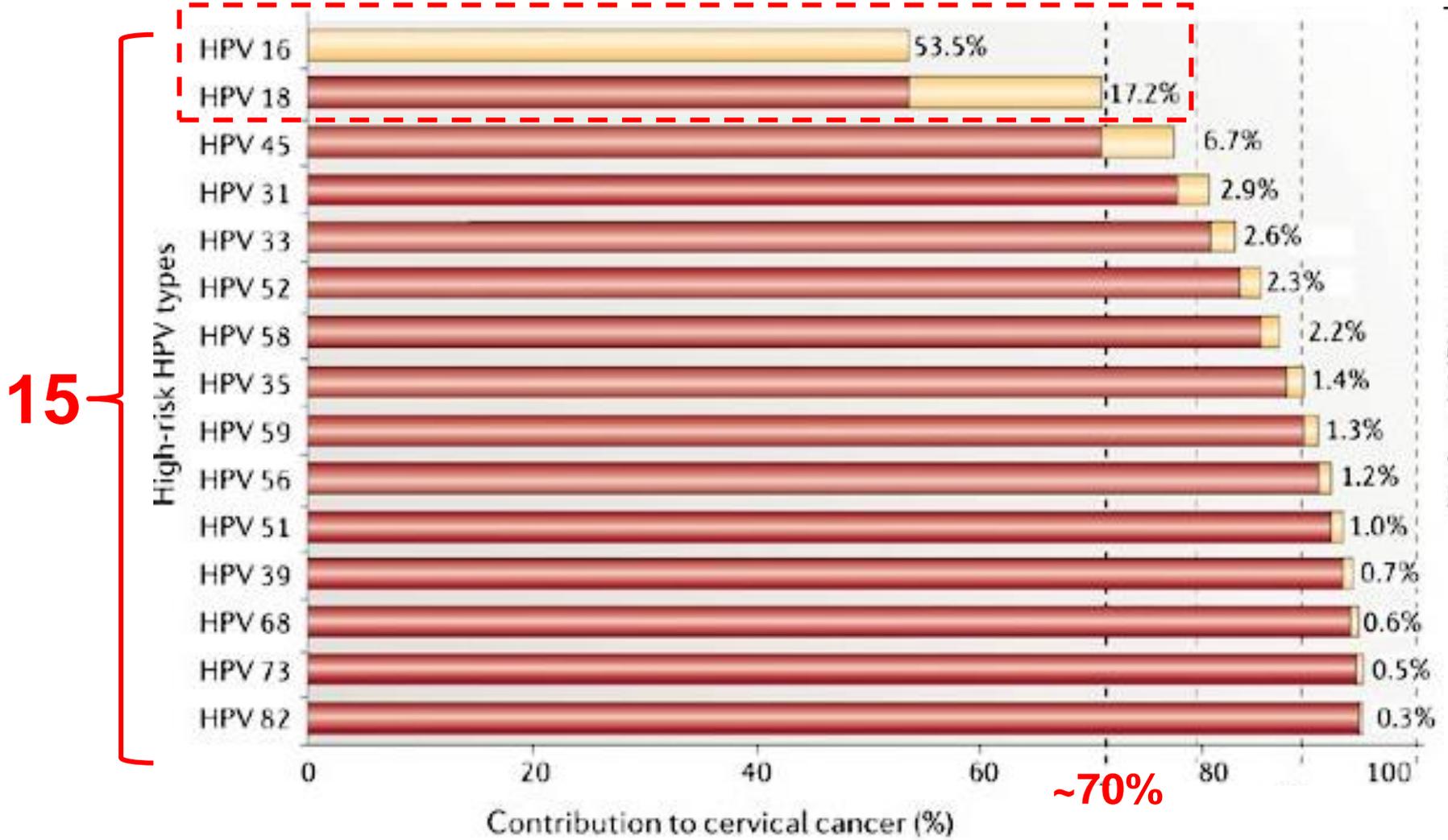
VIRULÊNCIA

HPV e Câncer Cervical



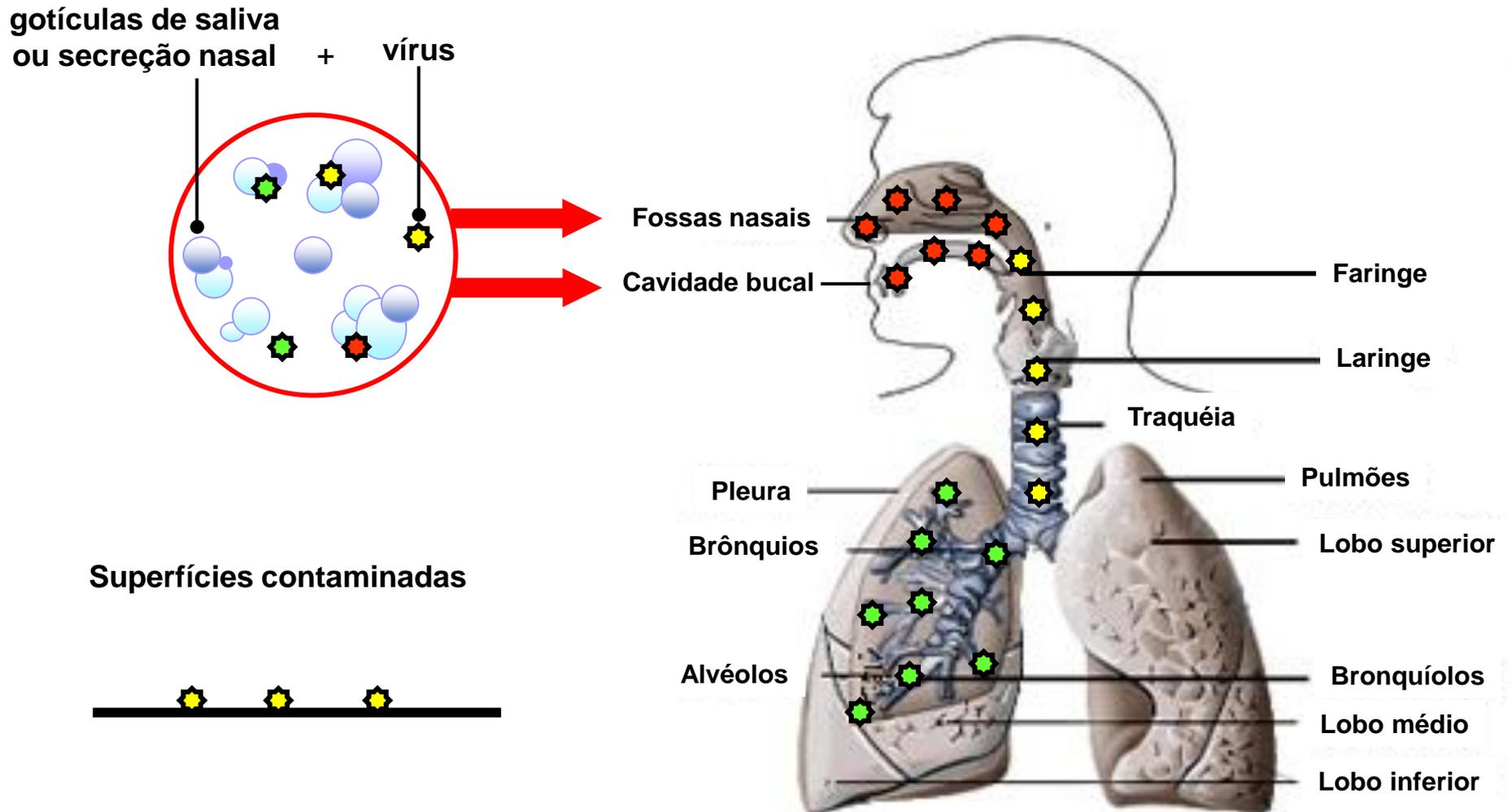
VIRULÊNCIA

HPV e Câncer Cervical

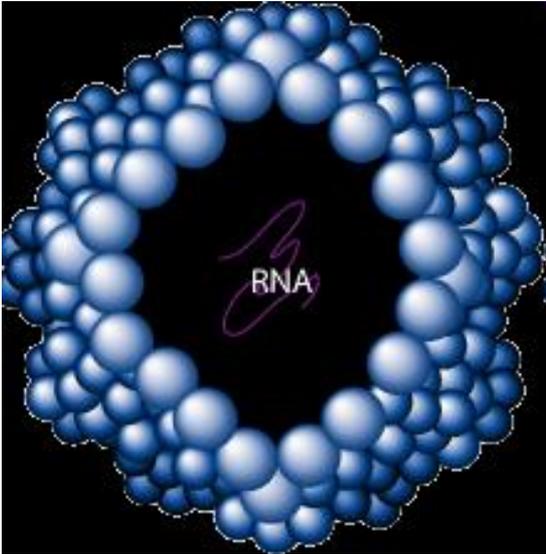


TROPISMO

Rota de infecção dos vírus respiratórios



TROPISMO



Família : *Picornaviridae*

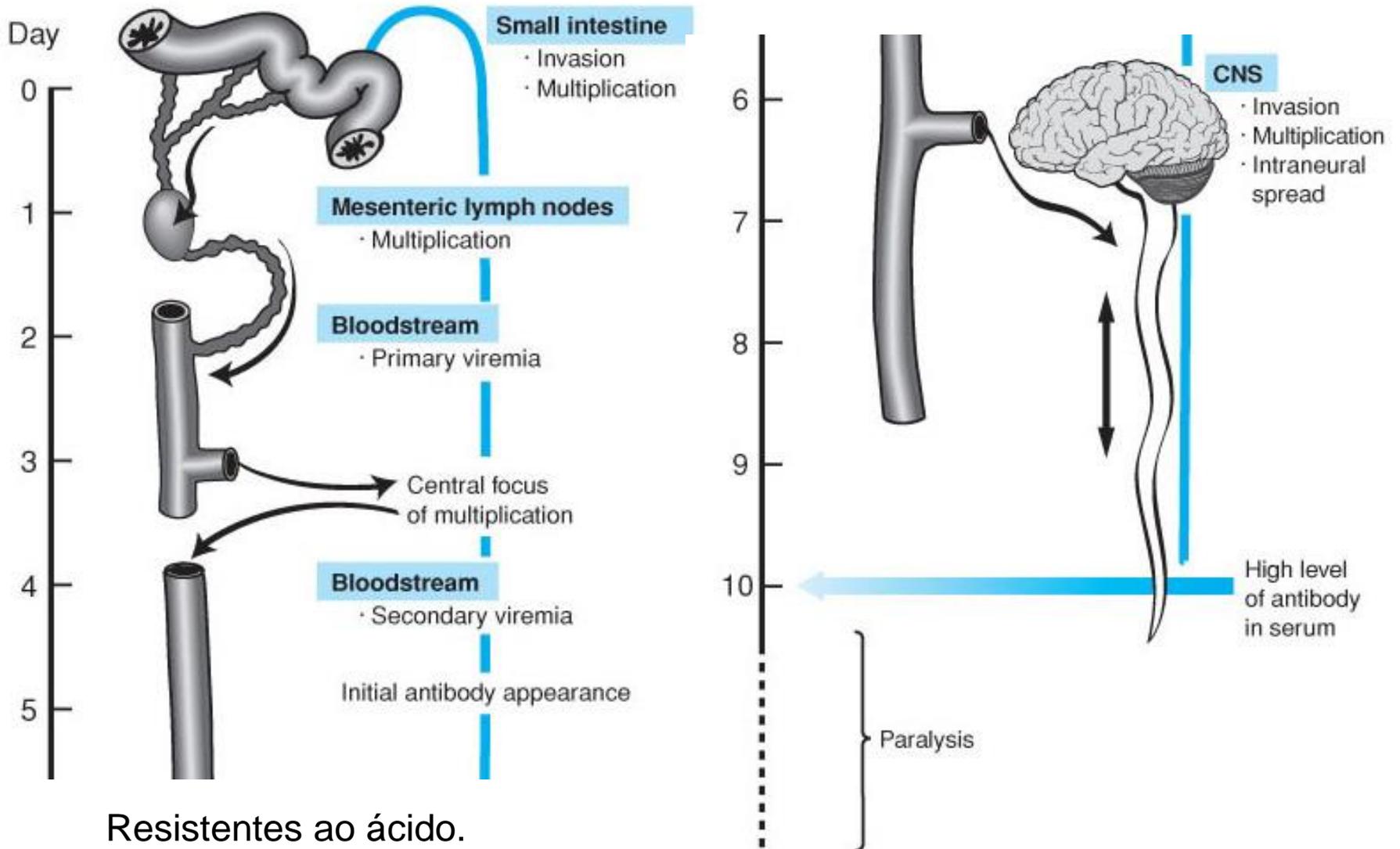
- Vírus não envelopado
- Genoma de RNA (+)
- Mais de 100 sorotipos
- Receptor: ácido siálico

Rinovírus

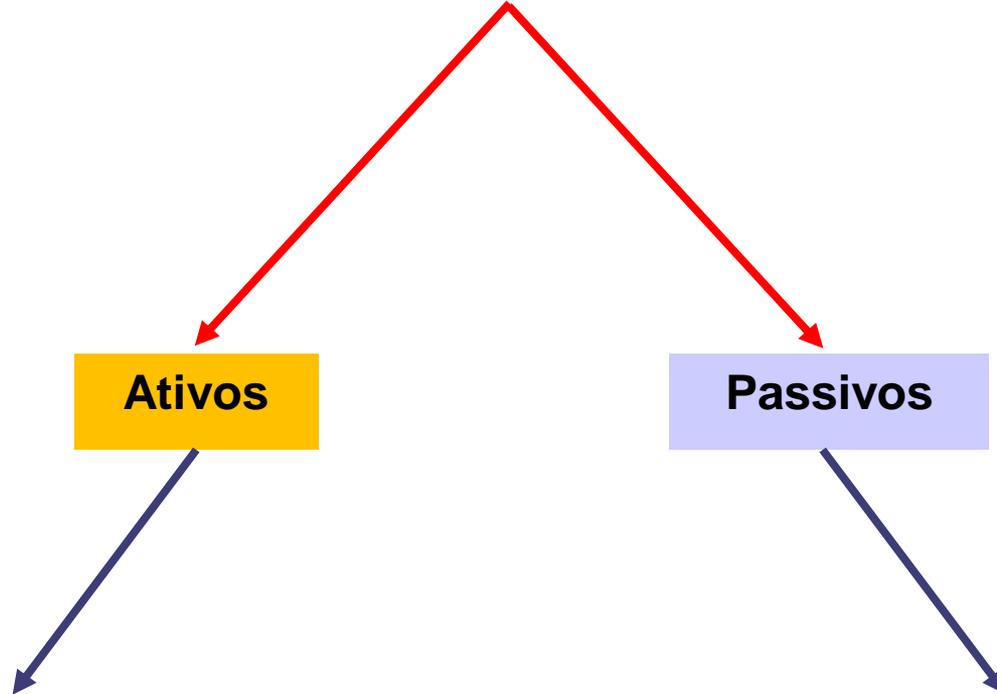
- Causam ~50% dos resfriados no mundo todo.
- Se transmitem de pessoa a pessoa por via aérea e por contato com superfícies contaminadas.
- Termoestáveis e resistentes a solventes como éter e etanol
- São inativados por ácido.
- Replicação mais eficiente a 32-33 °C

TROPISMO

Poliovirus



Mecanismos de evasão



Requer síntese de proteínas virais

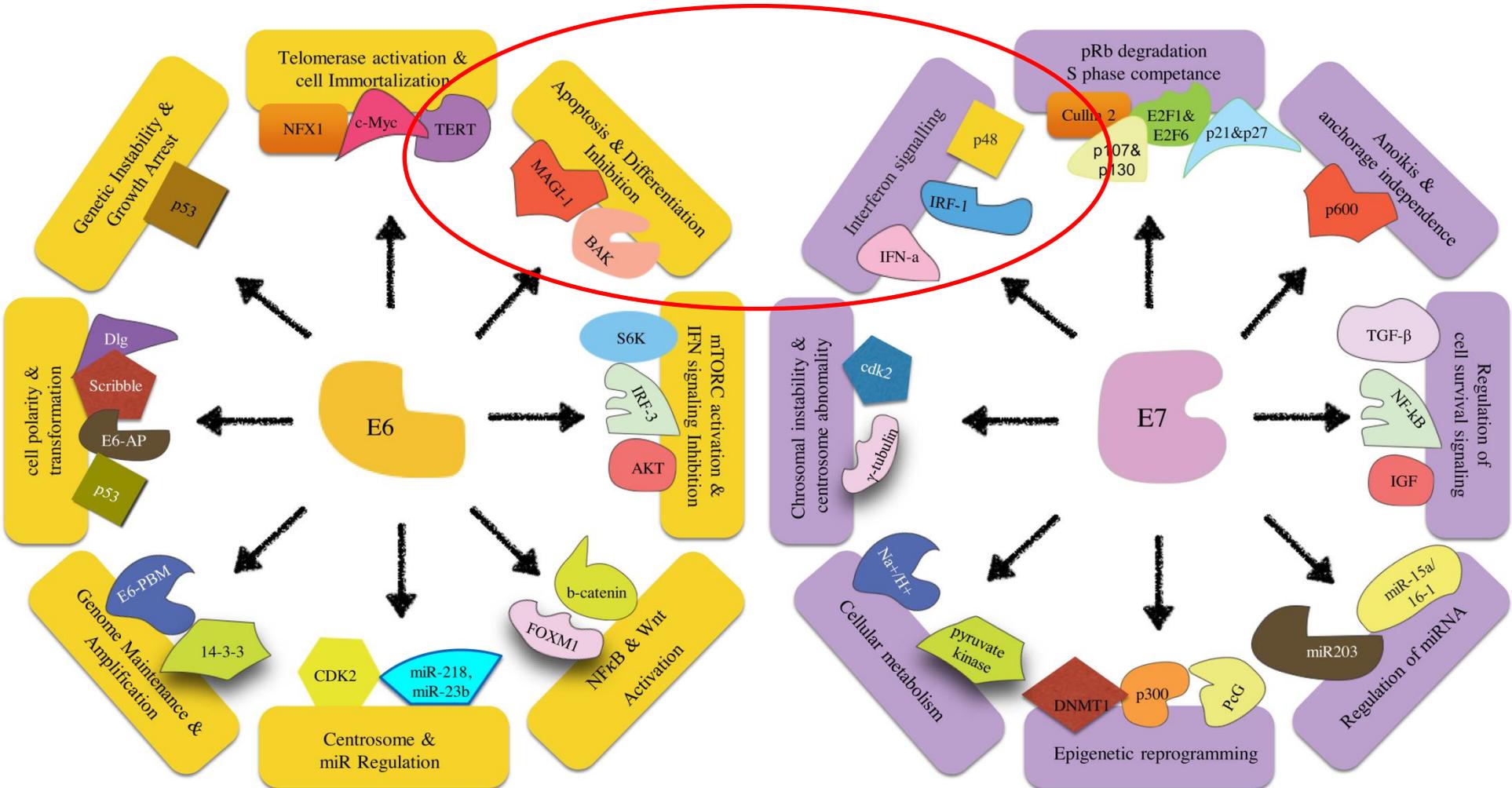
- Resistência à apoptose
- Modulação da resposta imune.
- Latência

Não requer síntese de proteínas virais

- Tamanho do inoculo:
- Tropicismo:
- Via de infecção (acessibilidade)
- Variabilidade

Evasão Ativa

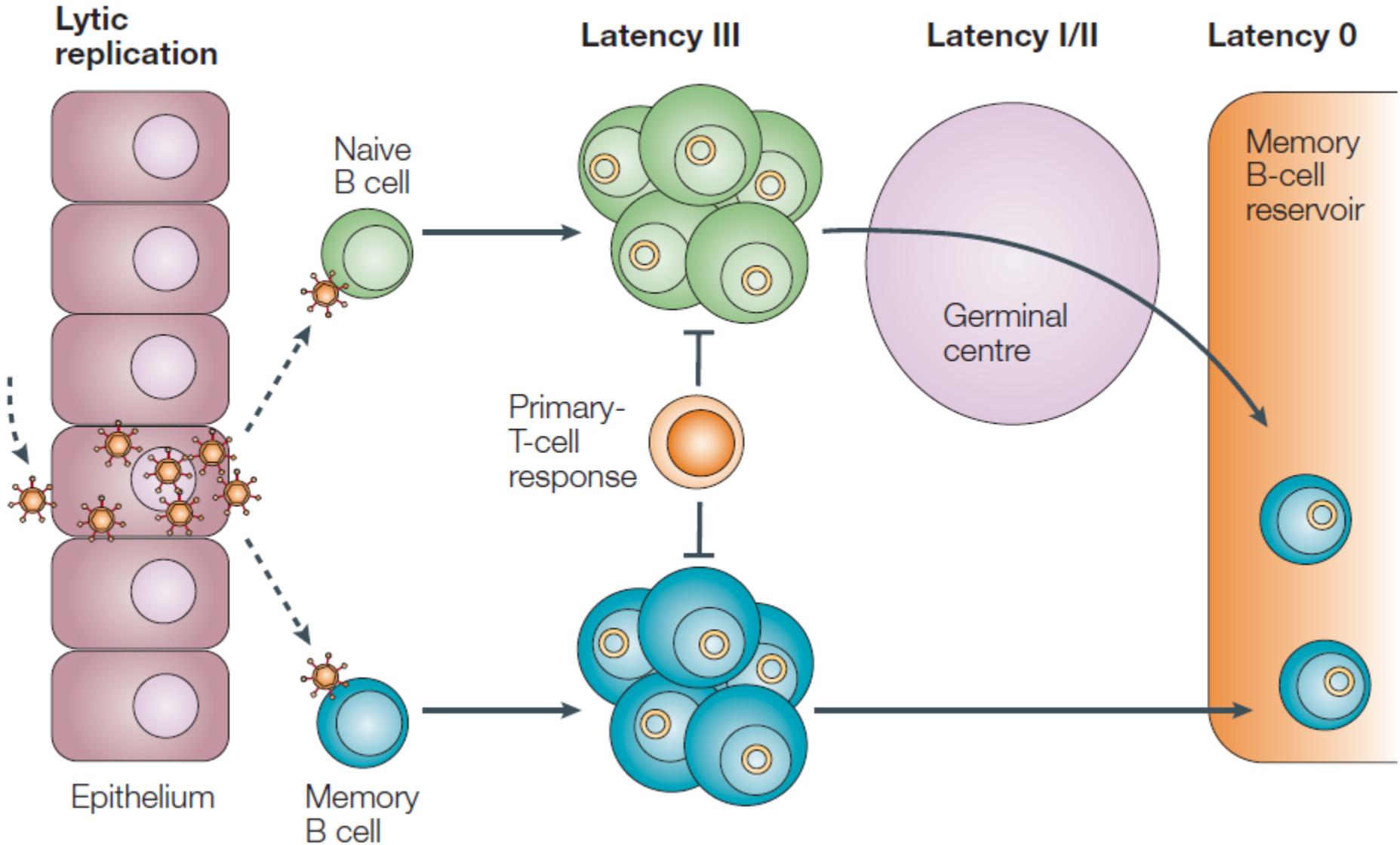
Proteínas E6 e E7 de HPV



Evasão Ativa

a Primary infection

INFECÇÃO LATENTE: EBV



Evasão Passiva

Tamanho do inóculo:

- Rinovírus, HBV, HIV

Tropismo:

- Herpesvírus, PVs, vírus da raiva

Via de infecção (acessibilidade):

- Vírus da Pólio, HSV, HIV

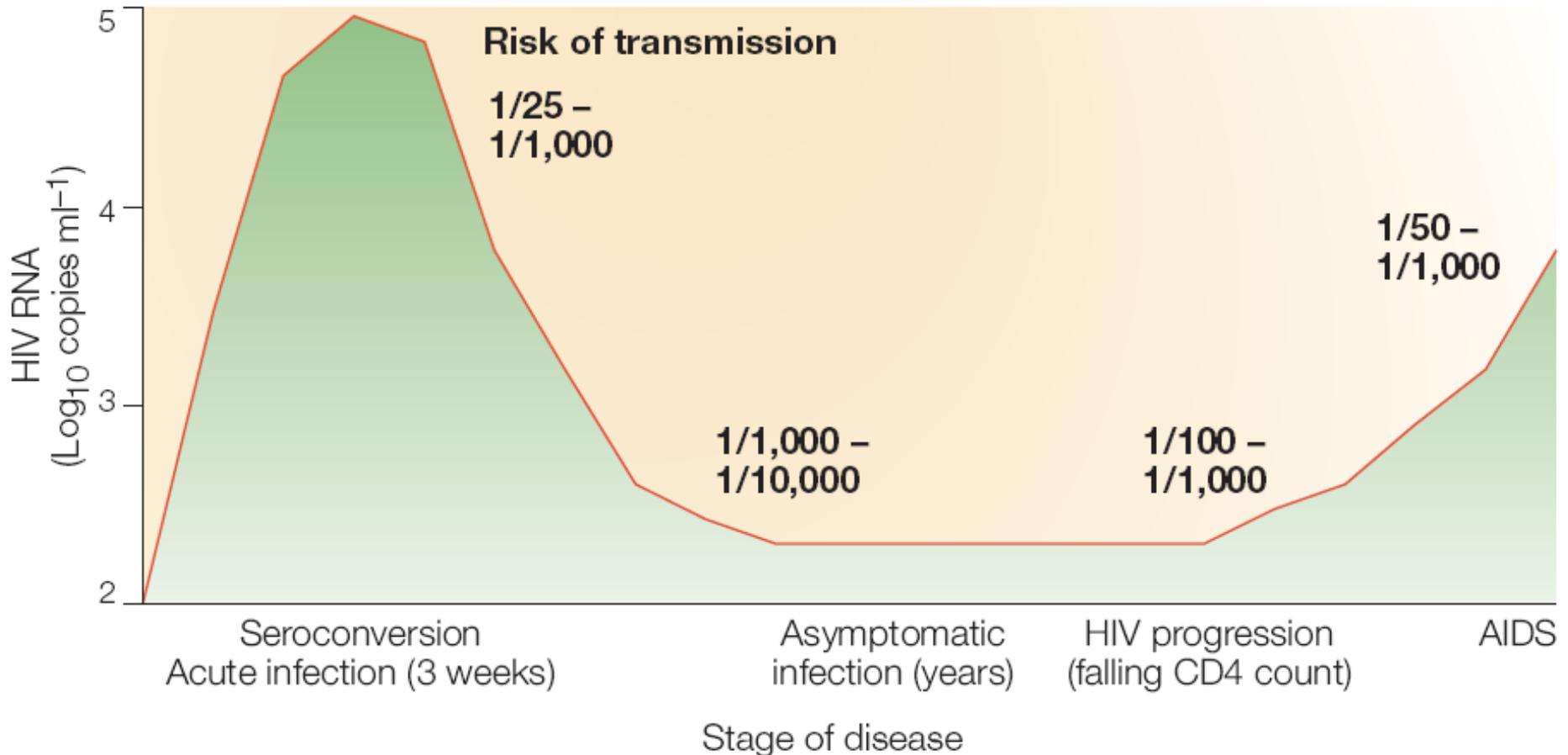
Variabilidade:

- Vírus de RNA em geral

Evasão Passiva

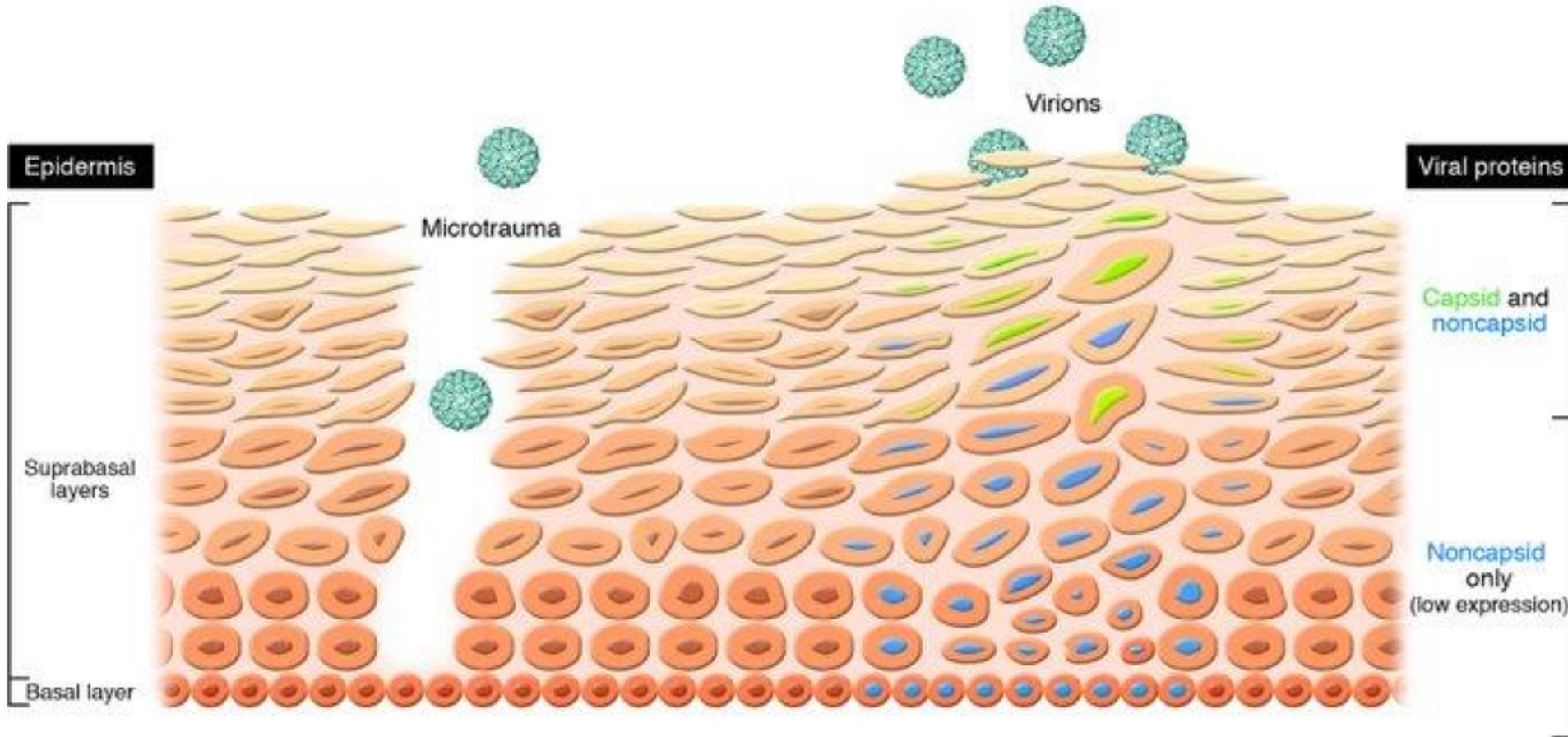
Tamanho do inoculo

■ HIV



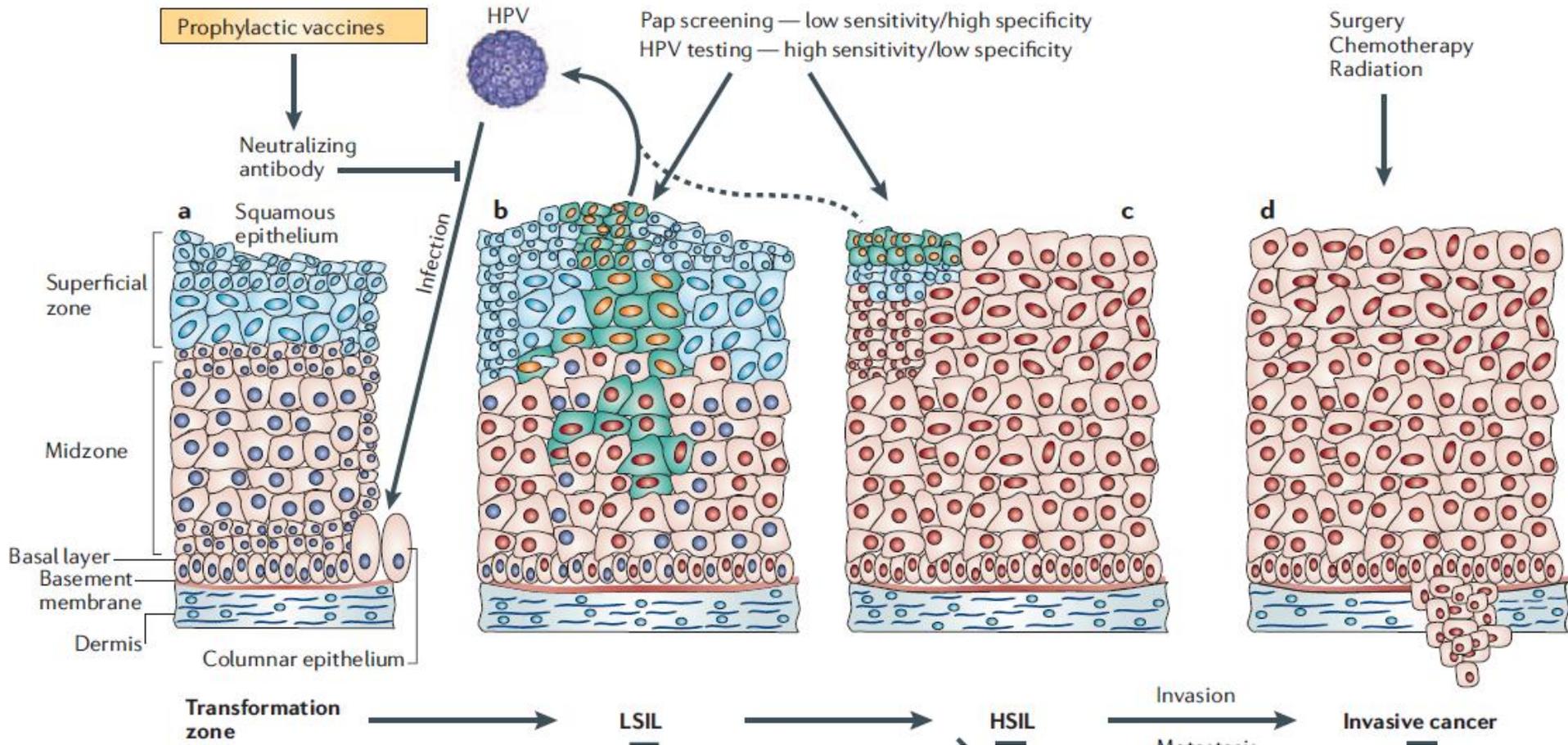
Evasão Passiva

Tropismo



Evasão Passiva

Tropismo



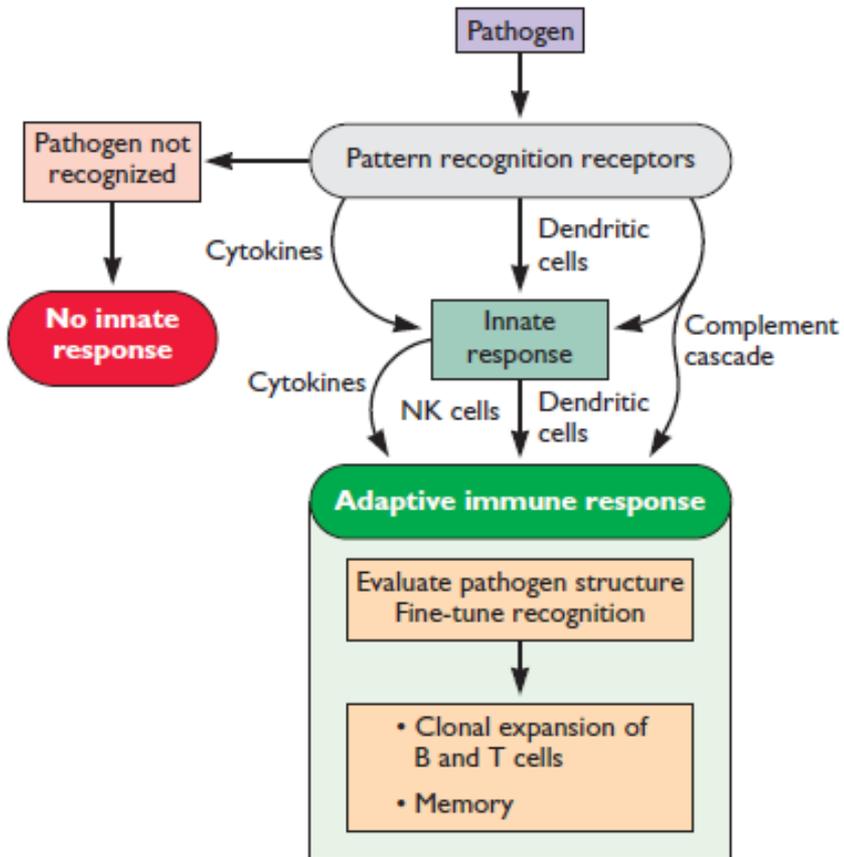
Evasão Passiva

Variabilidade

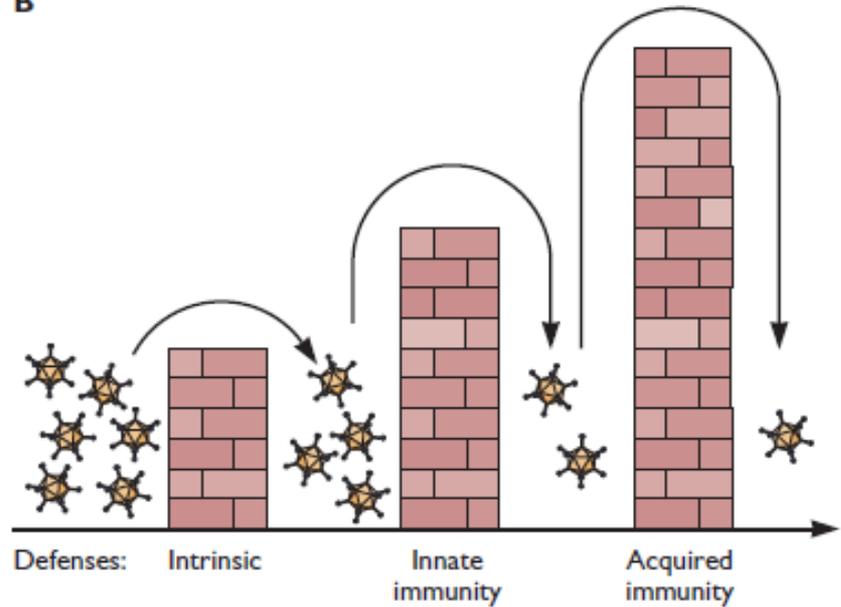
- Vírus influenza
- Vírus HIV

INFECÇÃO VIRAL

A



B



INFECÇÃO VIRAL

- Existem diferentes padrões de infecção.
- Os mesmos dependem do tipo de vírus e de fatores do hospedeiro.
- O desenvolvimento de doença depende de fatores virais, do hospedeiro e do ambiente.
- O deslocamento do balanço existente entre o vírus e o hospedeiro determina o destino da infecção.

Obrigado!!!