



DEPARTAMENTO DE  
**MICroBiologia**  
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO



# Infecção do hospedeiro suscetível

**Enrique Boccardo**

**Depto. Microbiologia – ICB/USP**

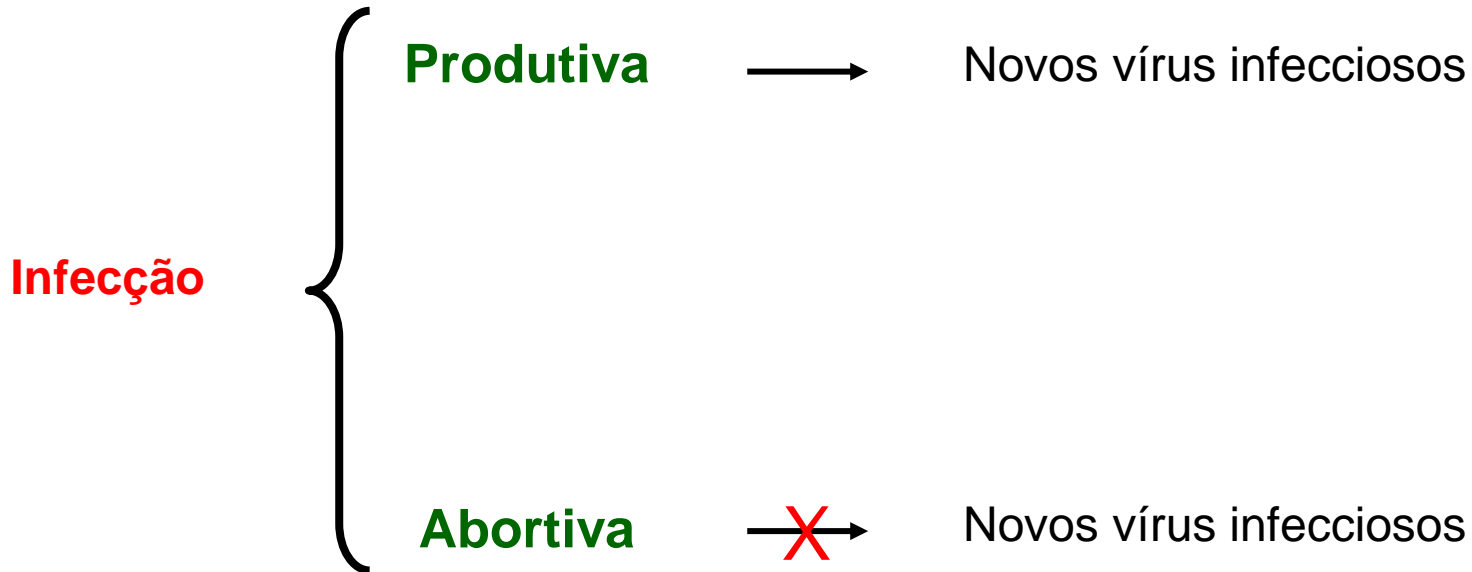
**[eboccardo@usp.br](mailto:eboccardo@usp.br)**

# 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.

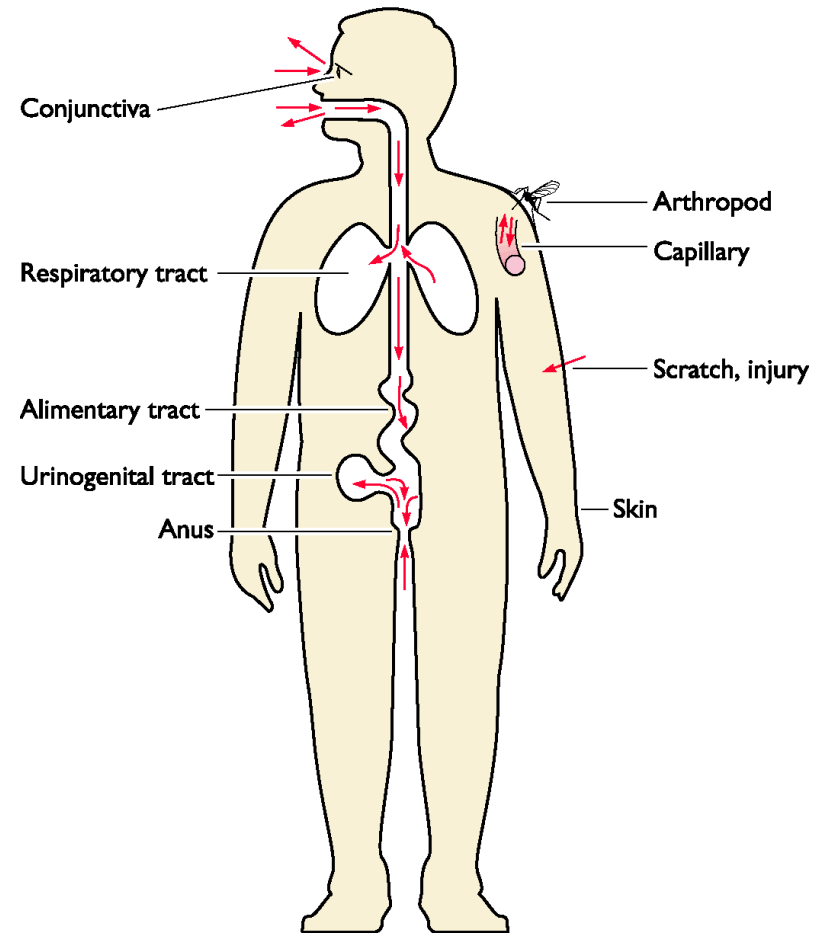


**Infeção ≠ doença**

# **ENTRADA E DISSEMINAÇÃO VIRAL**

# Disseminação Viral - Entrada

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

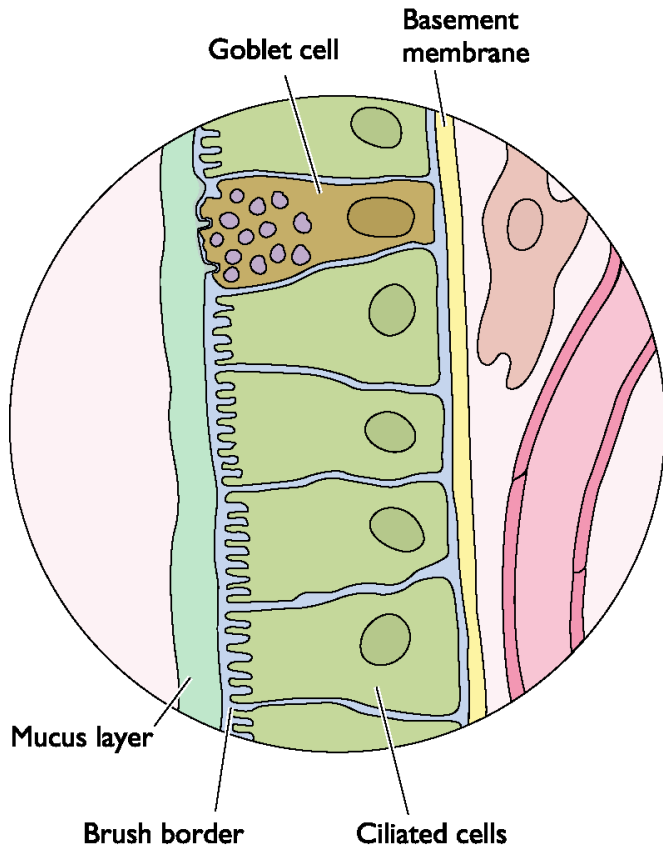


A via respiratória é a mais comum.

# Entrada via trato respiratório

- Área, superfície, do pulmão humano = 140 m<sup>2</sup>
- 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

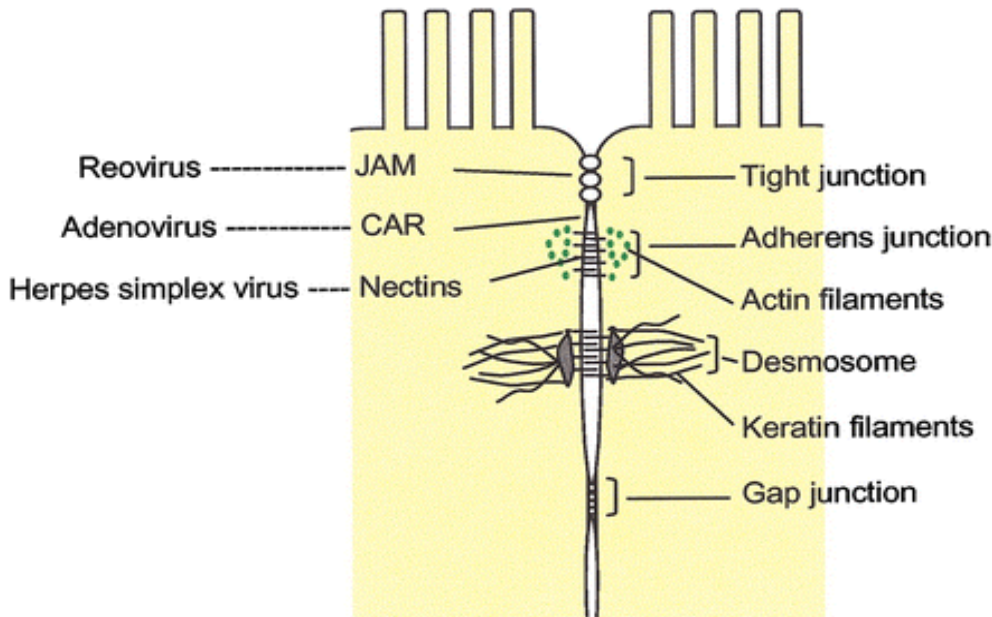
# Entrada via trato respiratório



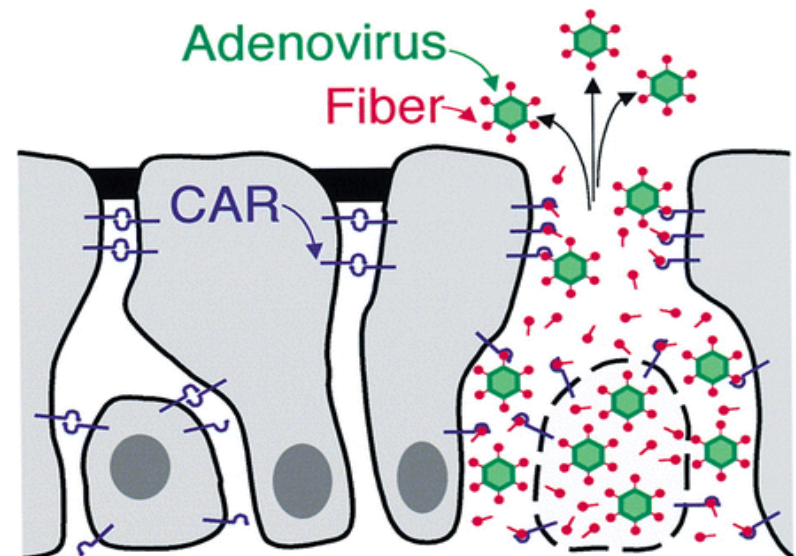
Site of replication	Clinical manifestation	Virus
	Rhinitis (common cold)	Rhinovirus Coronavirus Parainfluenza virus Respiratory syncytial virus Influenza virus Adenovirus Herpes simplex virus Epstein-Barr virus
	Pharyngitis	
	Laryngitis	
	Tracheitis	Parainfluenza virus Respiratory syncytial virus Influenza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

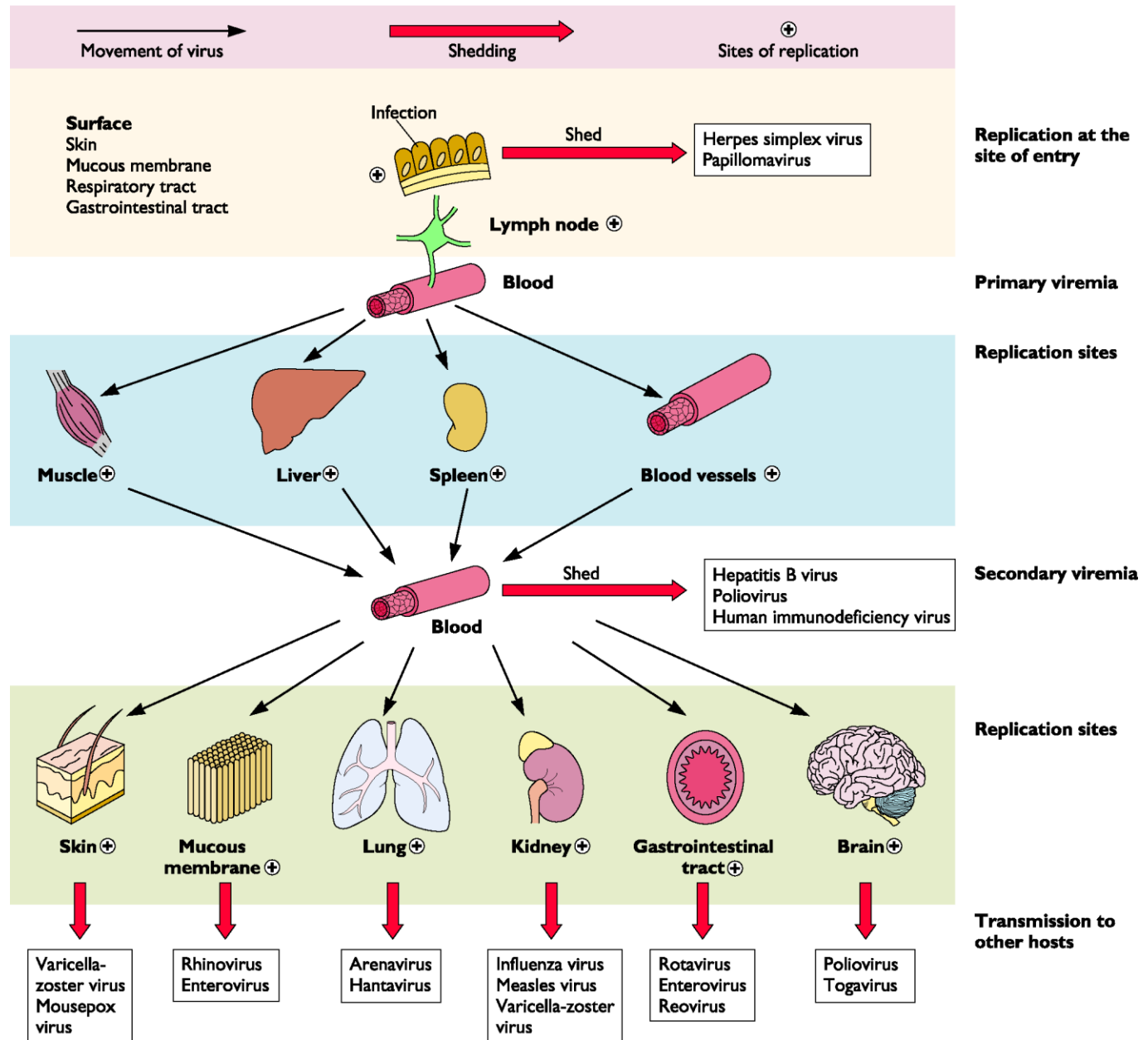
## Vírus entéricos

**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

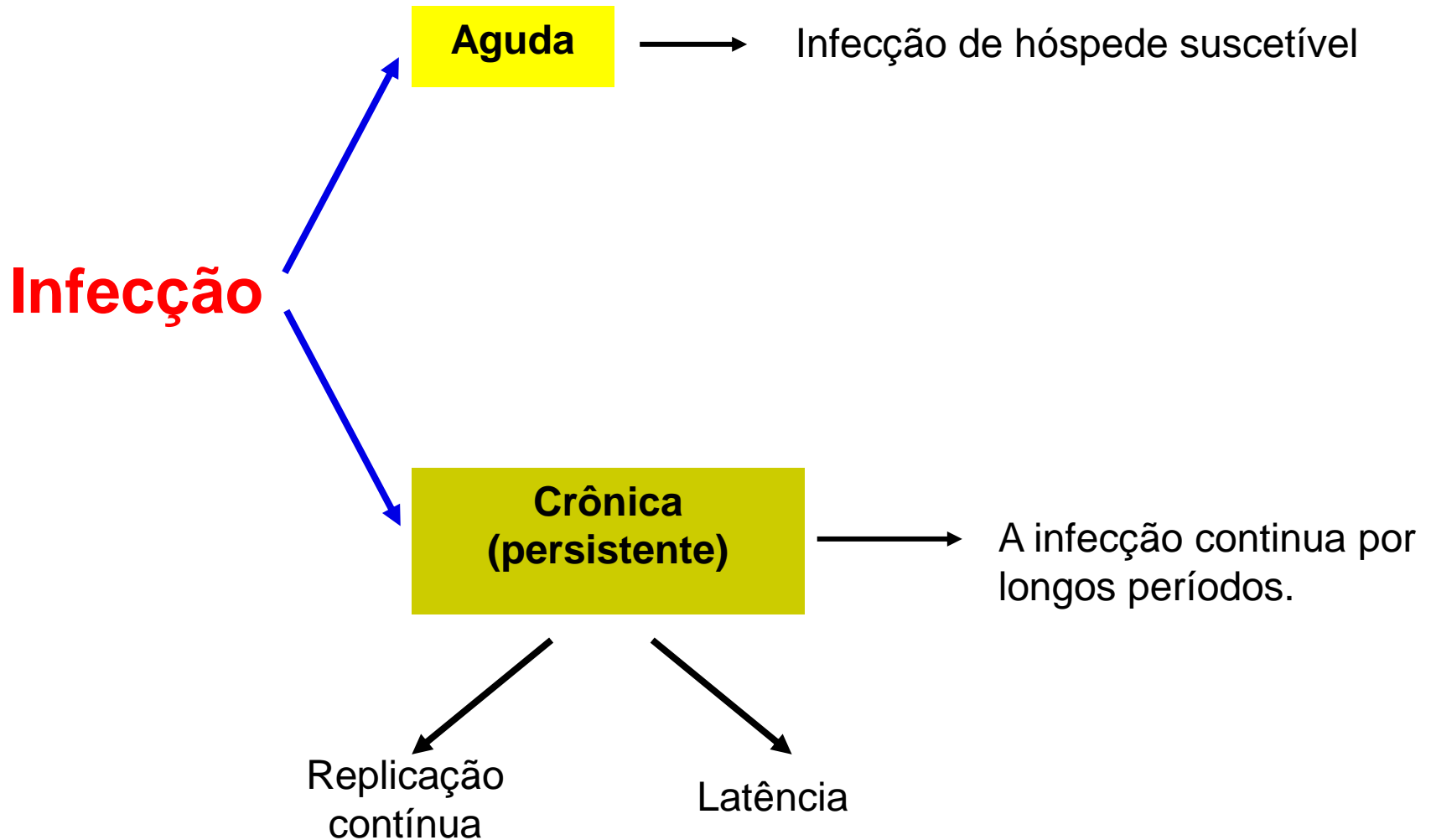
# Disseminação viral hematogênica

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

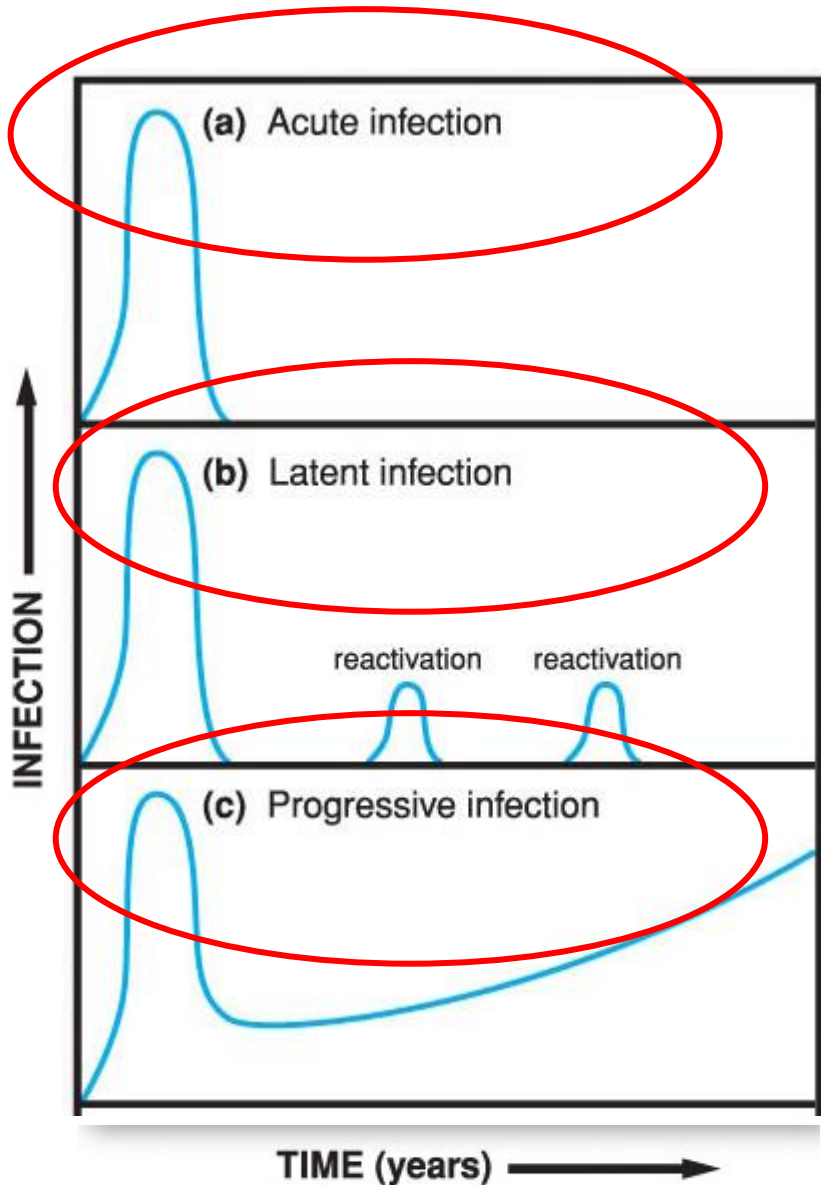
- Presença de vírus no sangue = **viremia**
  - Vírus livres no soro ou dentro de linfócitos.
  - Os vírus passam do epitélio para o sangue via sistema linfático.
- 
- **Viremia:**
    - **Ativa** - produzida pela replicação do vírus
    - **Passiva** - causada pela injeção de vírus direto na corrente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

# **PADRÕES DE INFECÇÃO VIRAL**

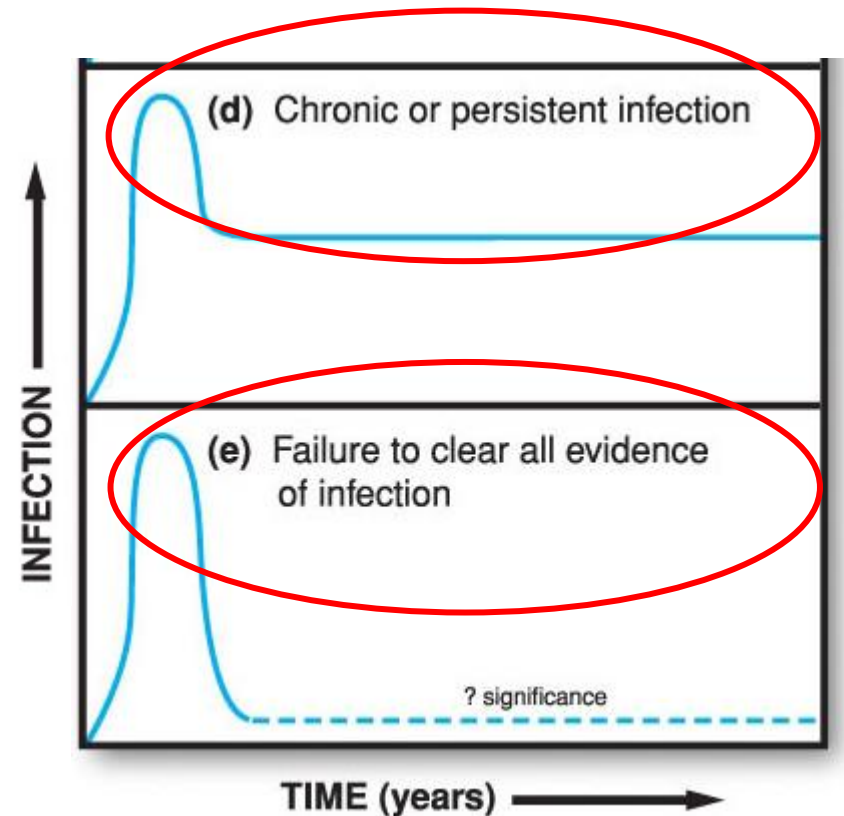
# PADRÕES DE INFECÇÃO VIRAL



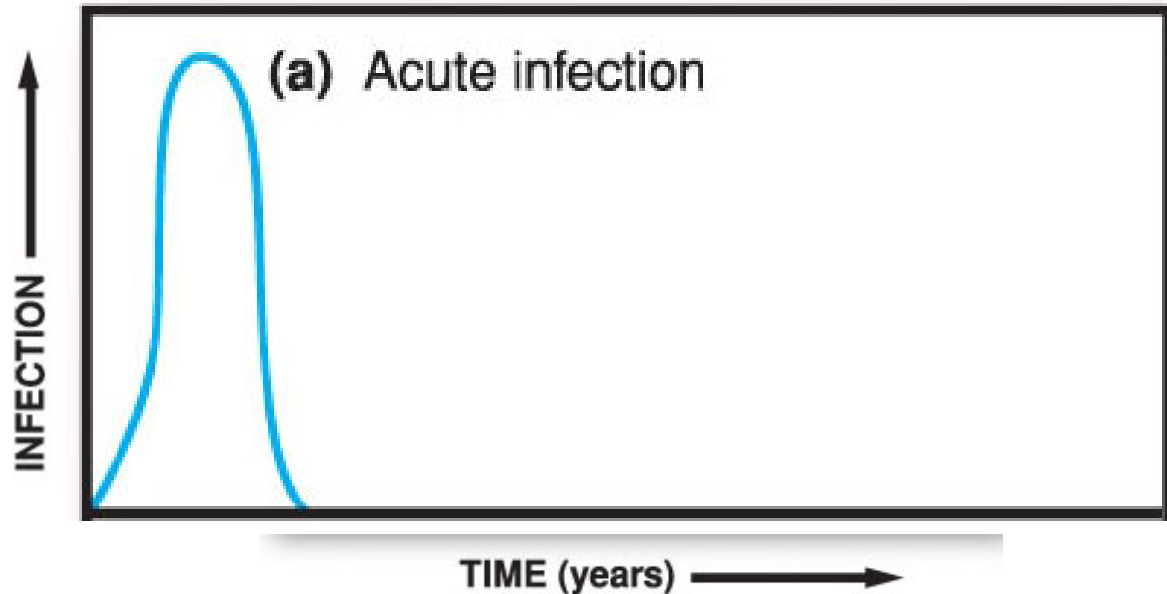
# PADRÕES DE INFECÇÃO VIRAL



- Infecção não é sinônimo de doença.



# PADRÕES DE INFECÇÃO VIRAL

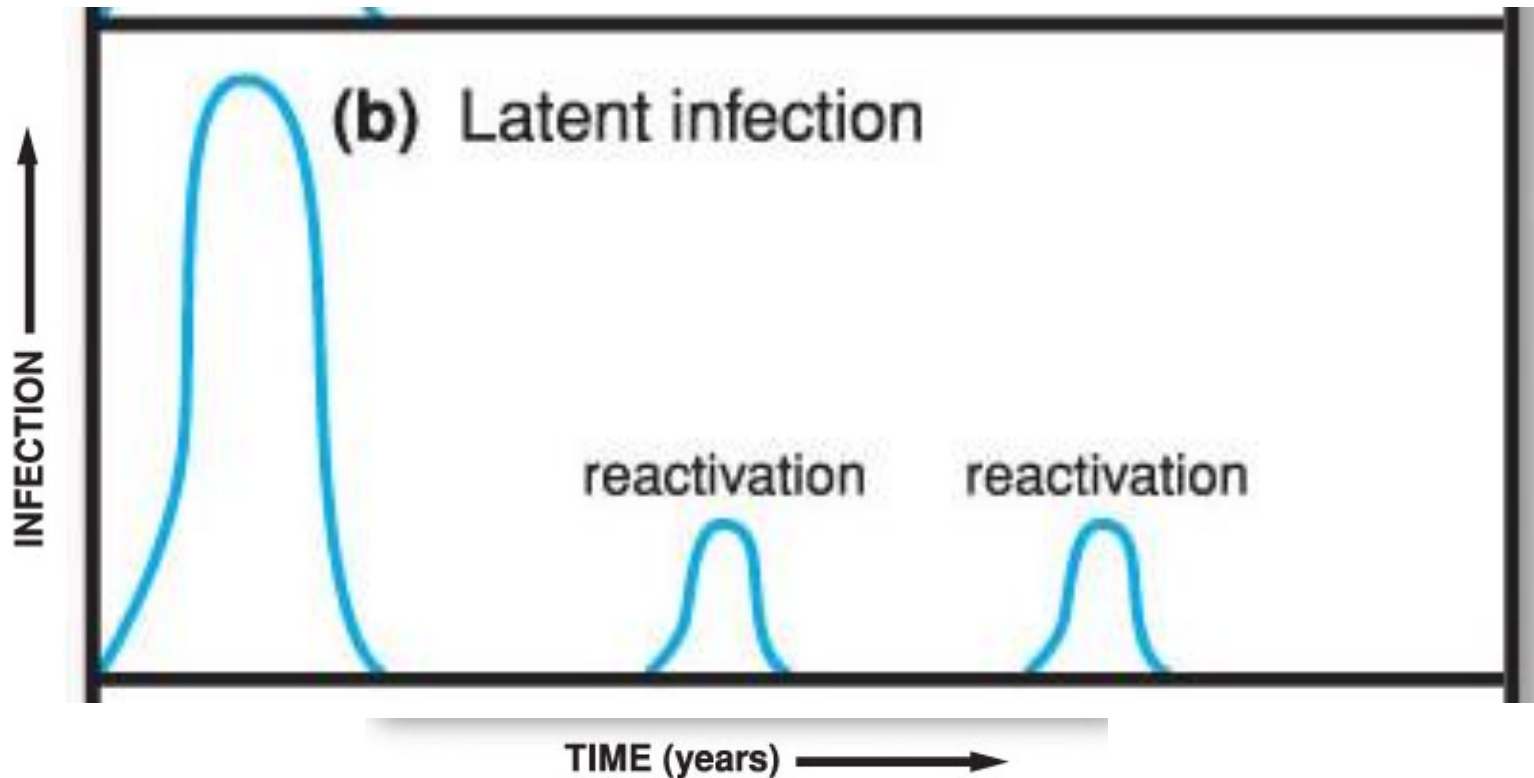


- Infecção restrita no tempo.
  - Rinovírus
  - Influenza
  - Rotavírus
  - Enterovírus

# 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.

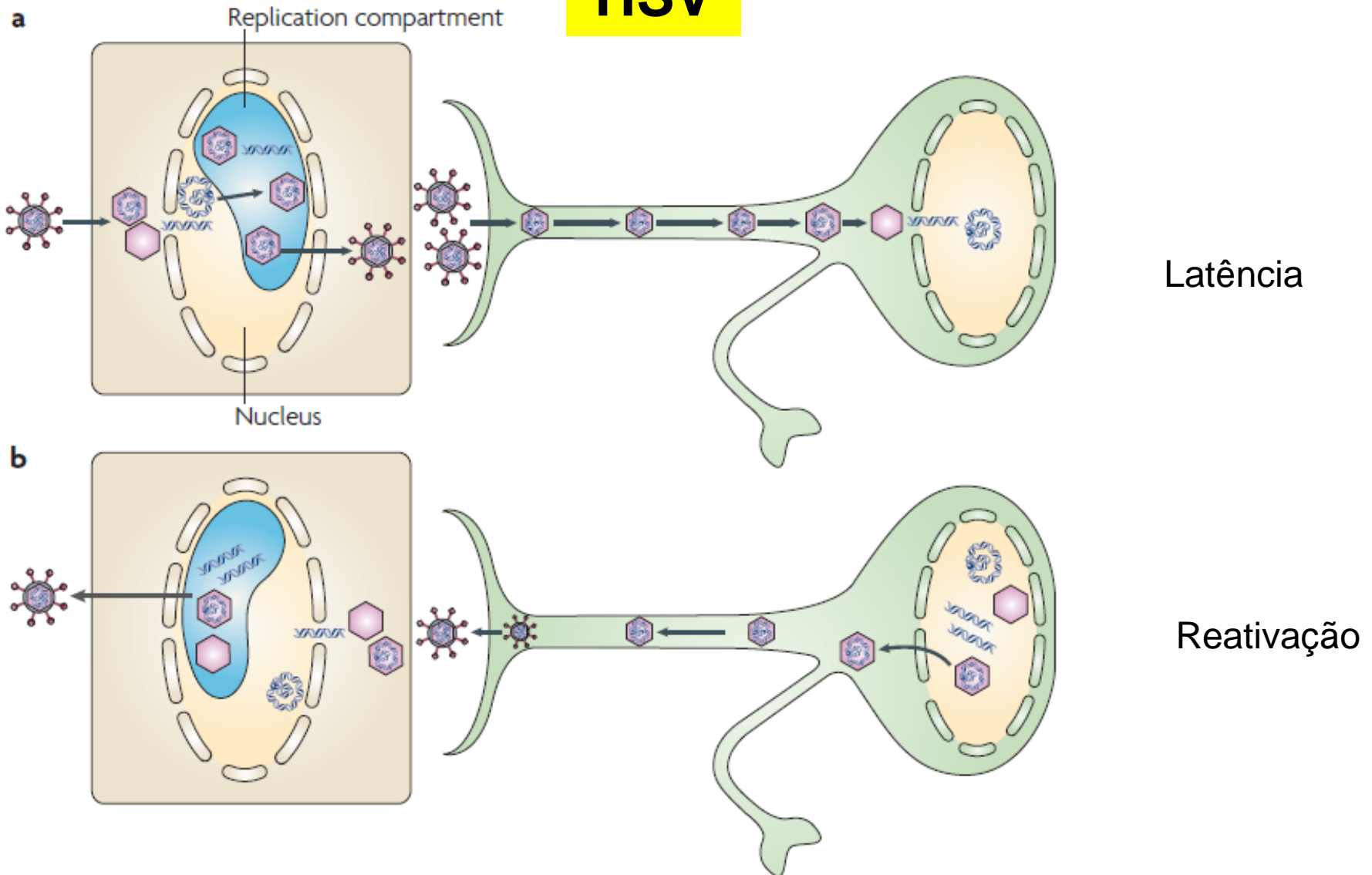




# PADRÕES DE INFECÇÃO VIRAL

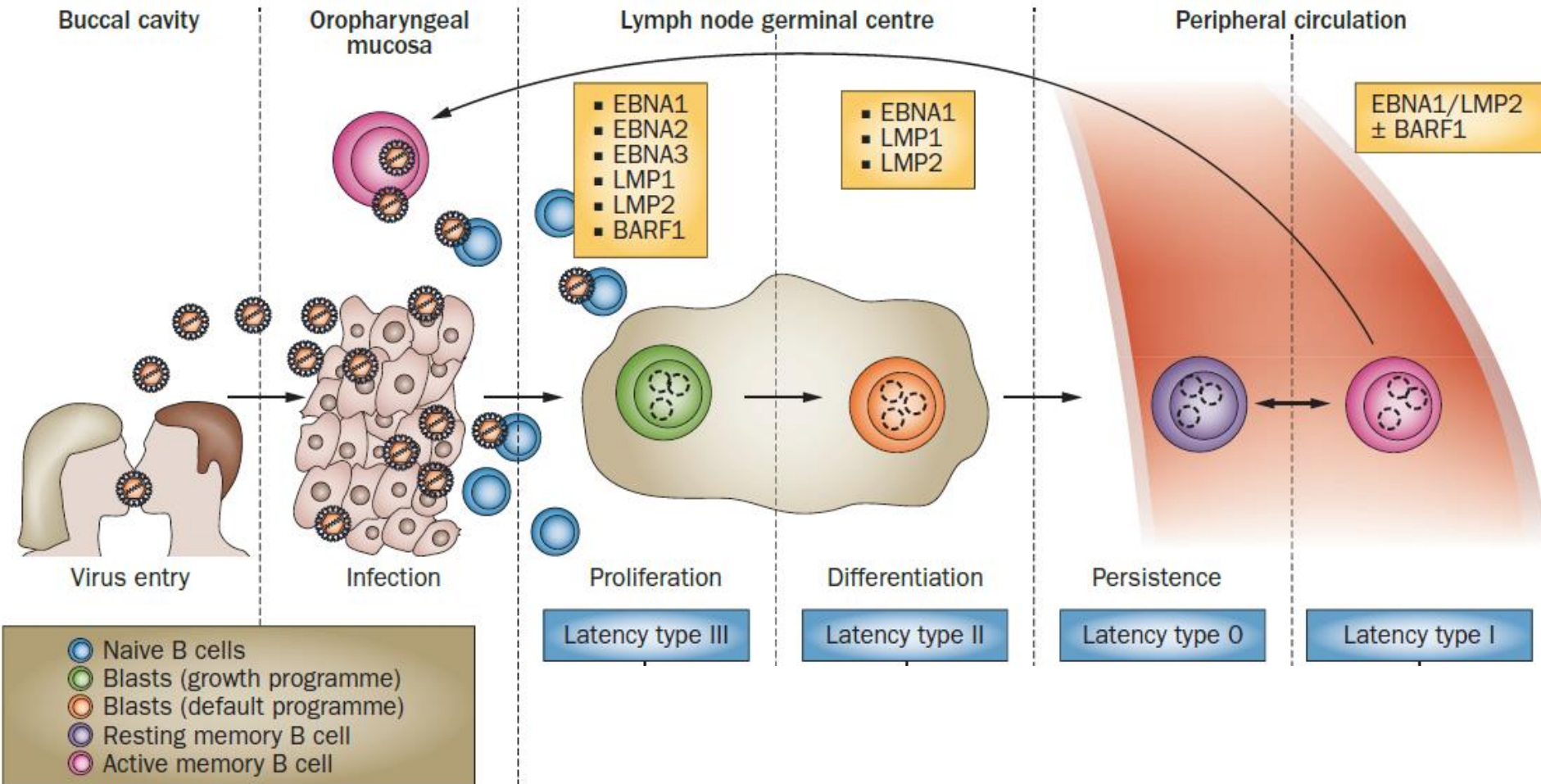
## INFECÇÃO LATENTE

**HSV**

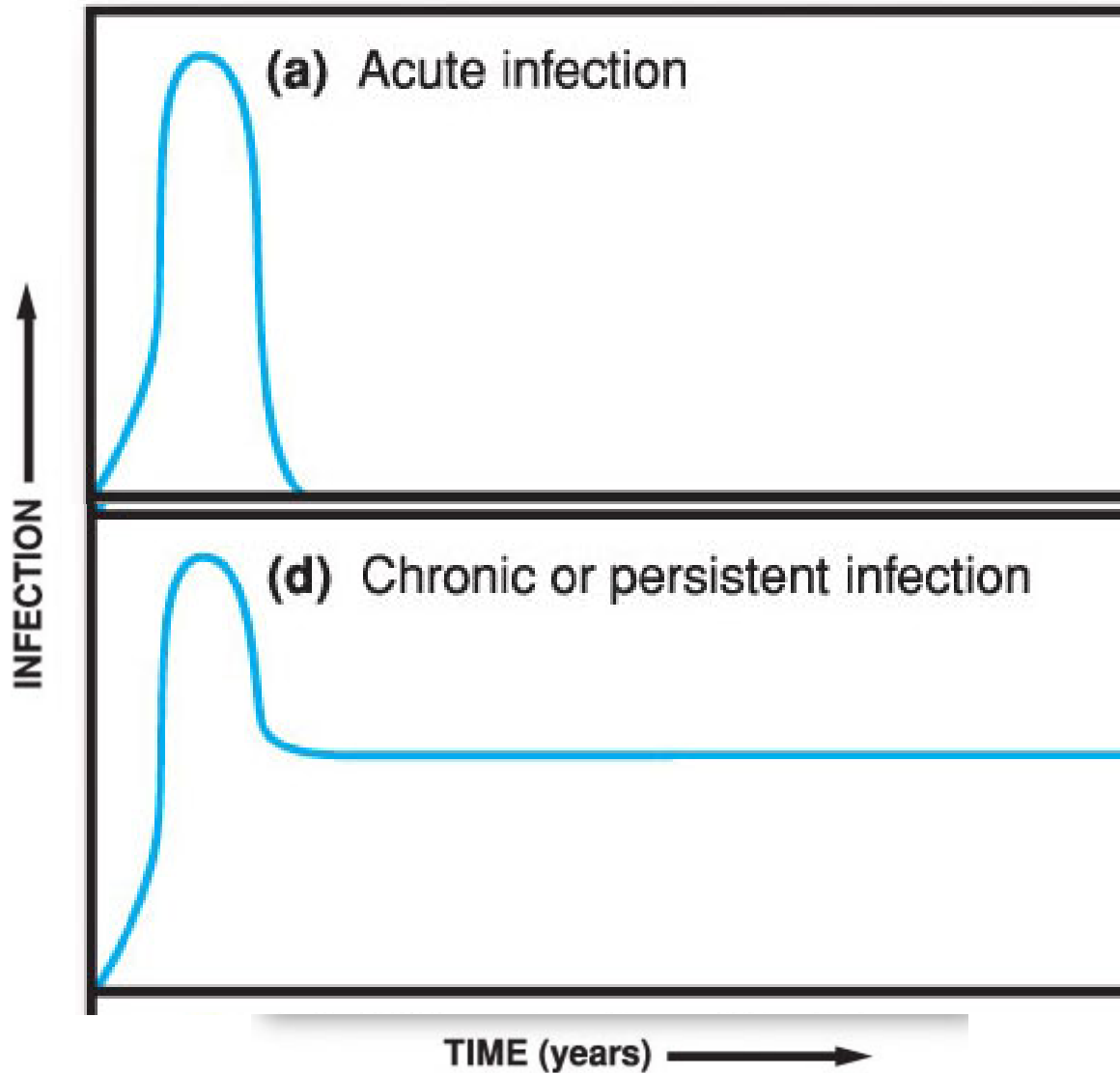


# PADRÕES DE INFECÇÃO VIRAL

## INFECÇÃO LATENTE



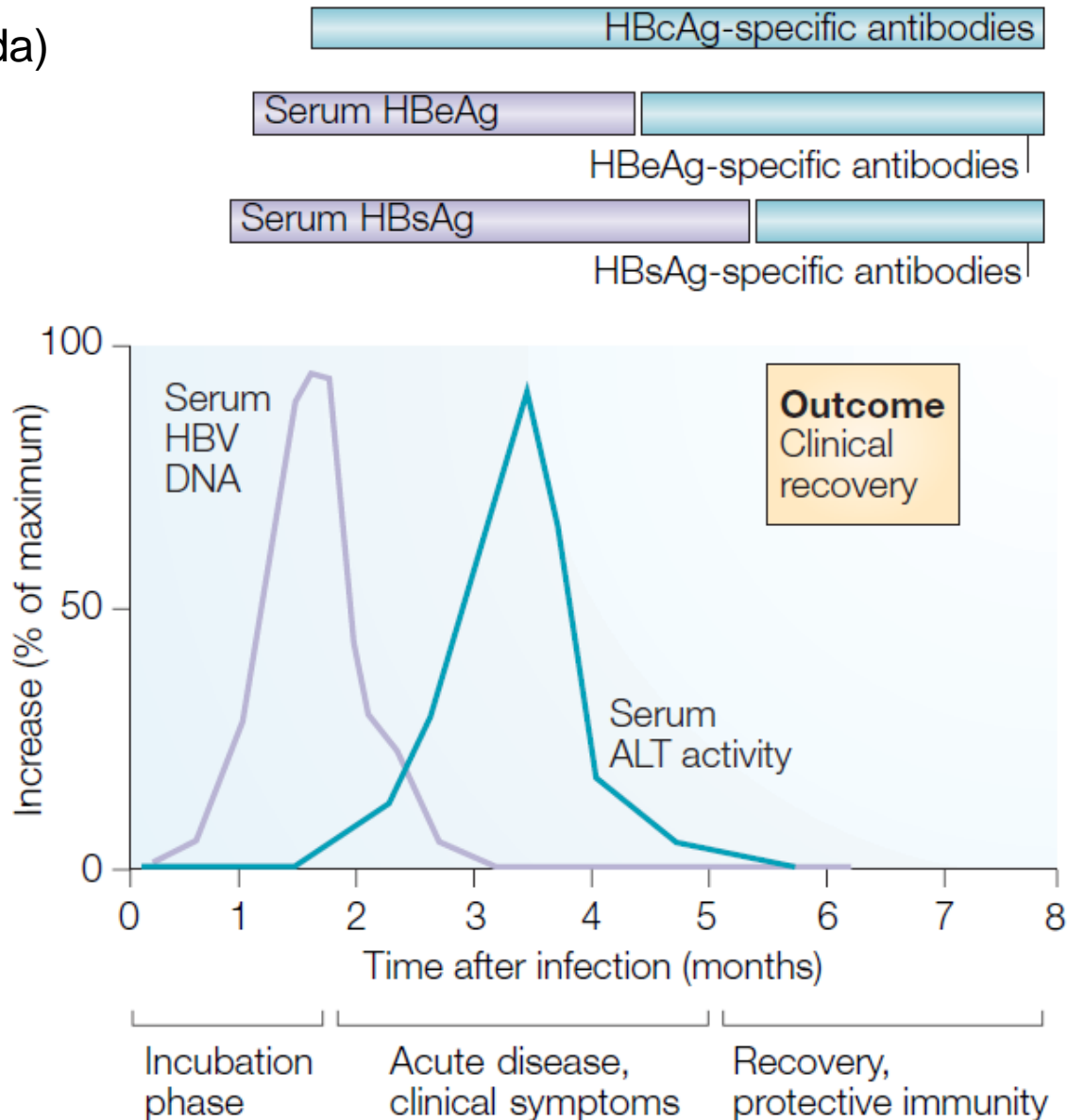
# PADRÕES DE INFECÇÃO VIRAL



# PADRÕES DE INFECÇÃO VIRAL

## INFECÇÃO AGUDA

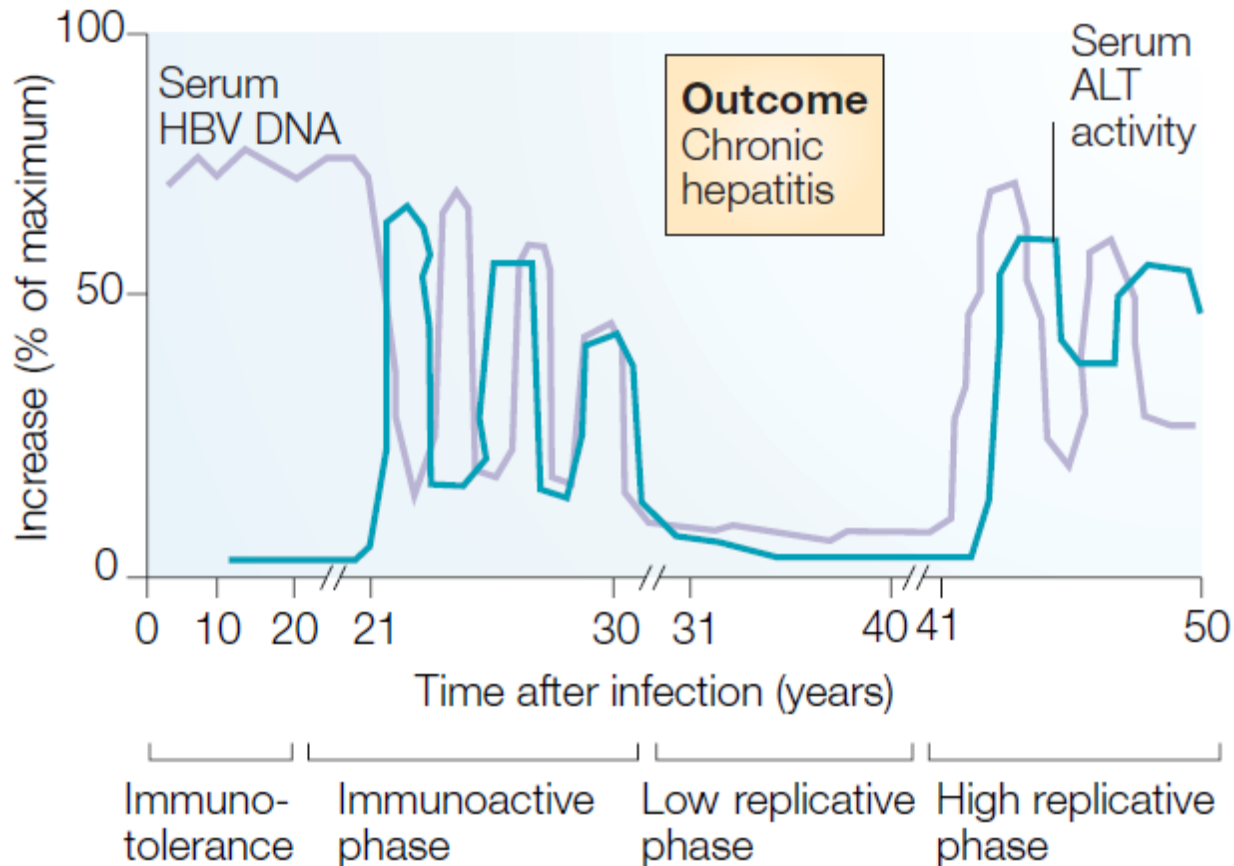
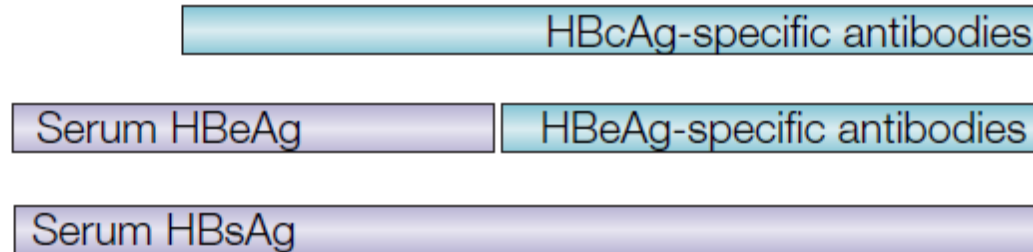
Hepatite B (aguda)



# PADRÕES DE INFECÇÃO VIRAL

## INFECÇÃO CRÔNICA

Hepatite B (crônica)

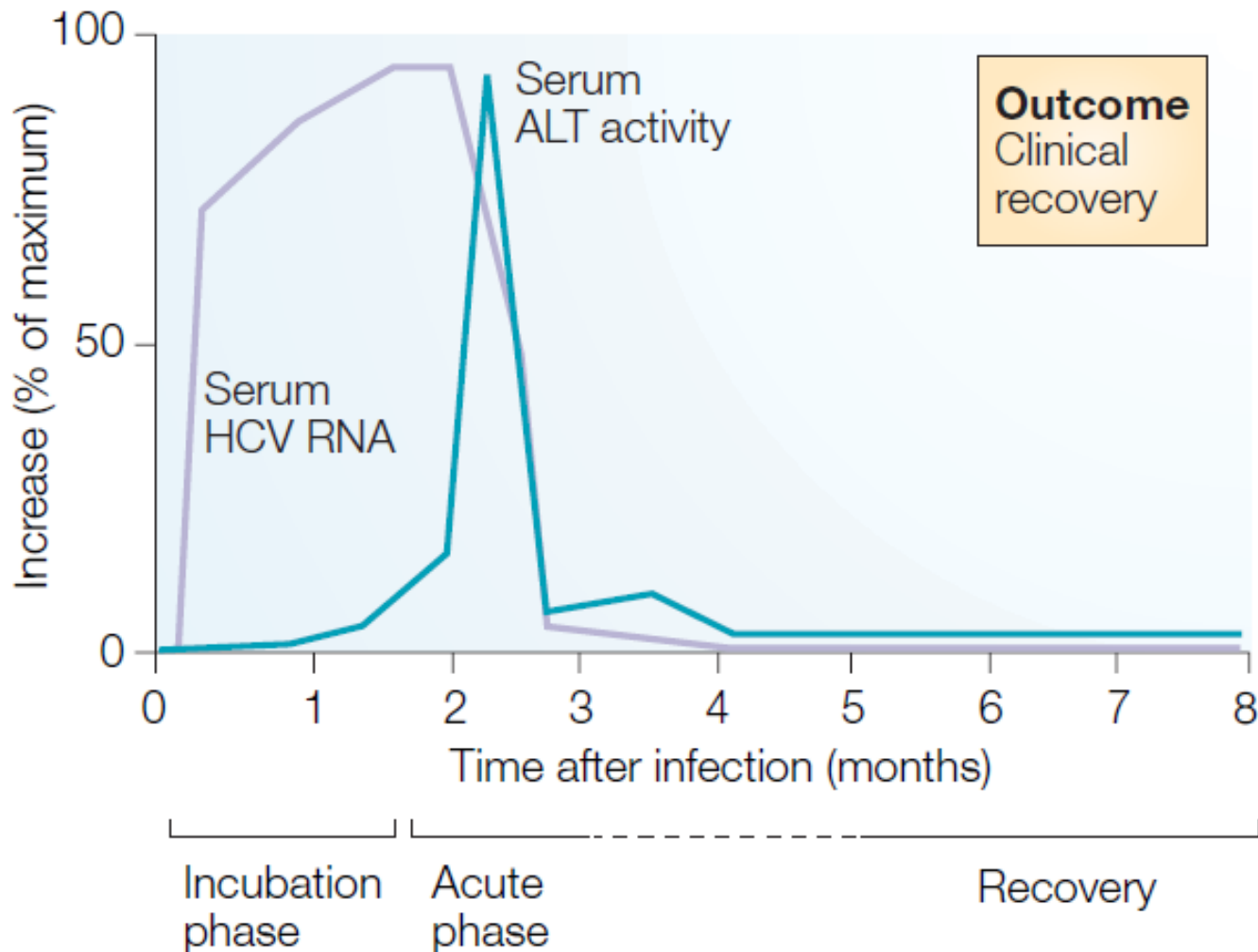


# PADRÕES DE INFECÇÃO VIRAL

## INFECÇÃO AGUDA

Hepatite C (aguda)

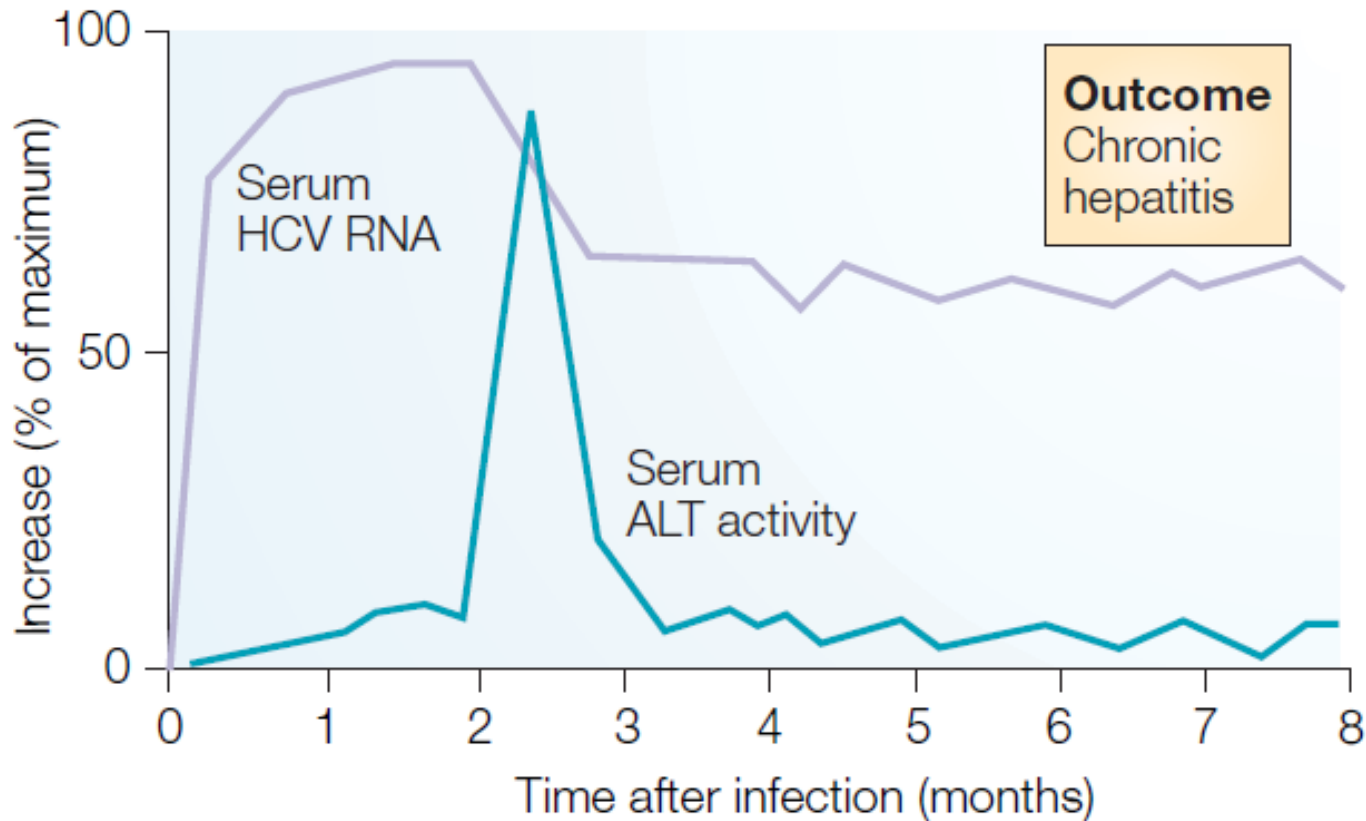
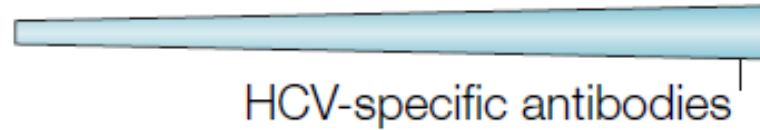
HCV-specific antibodies



# PADRÕES DE INFECÇÃO VIRAL

## INFECÇÃO CRÔNICA

Hepatite C (crônica)



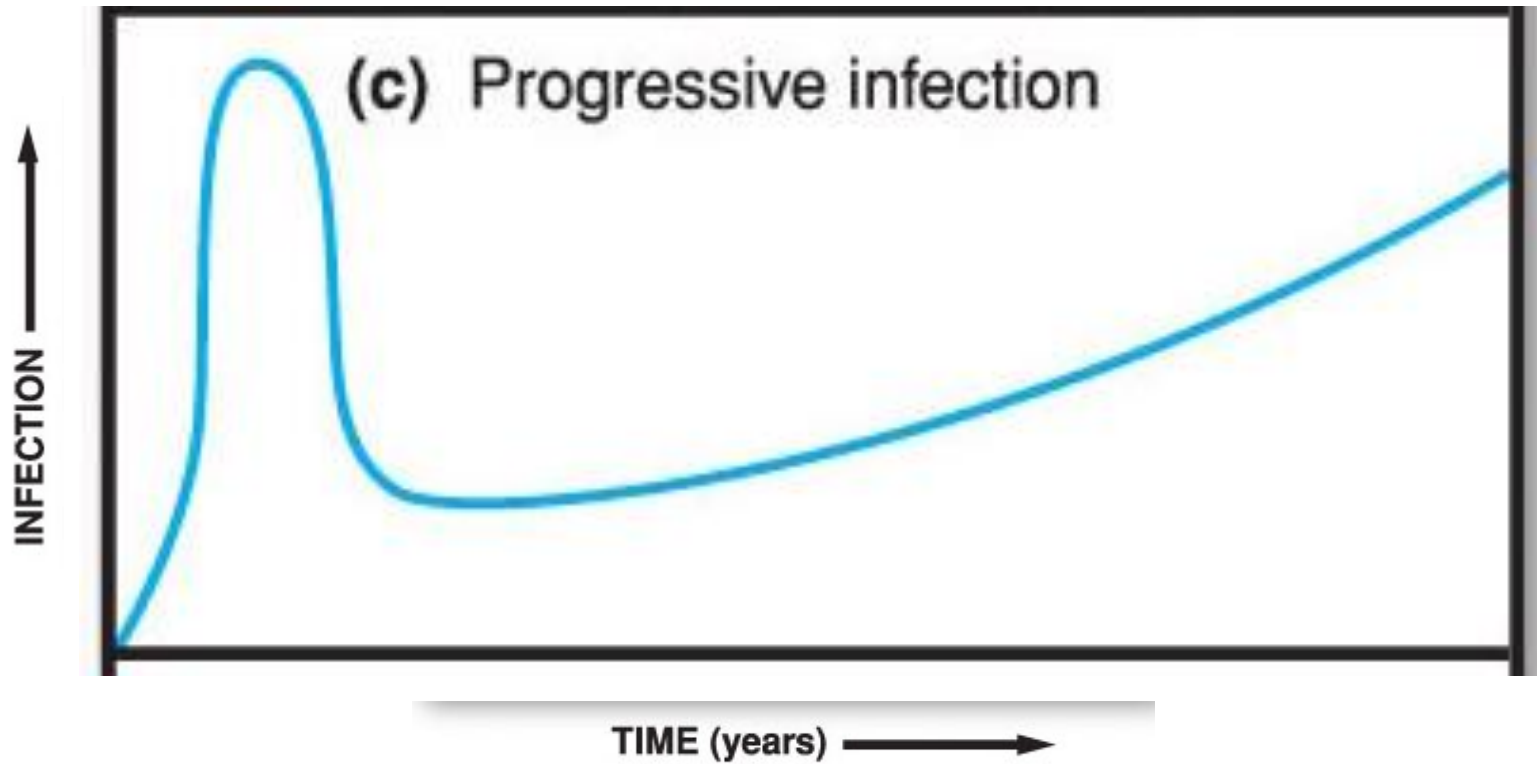
Incubation phase

Acute phase

Viral persistence, chronic hepatitis

# PADRÕES DE INFECÇÃO VIRAL

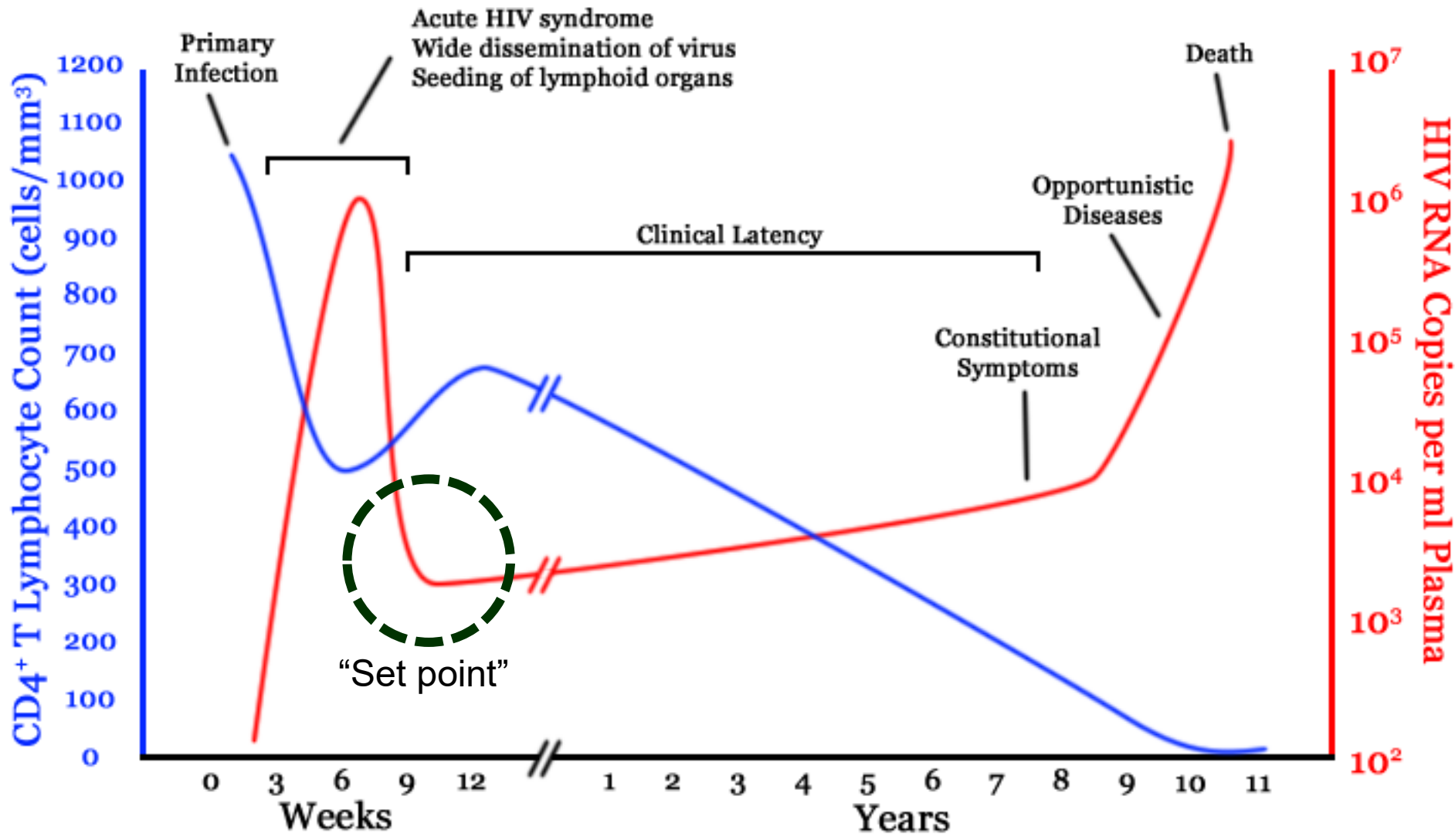
## INFECÇÃO PROGRESSIVA



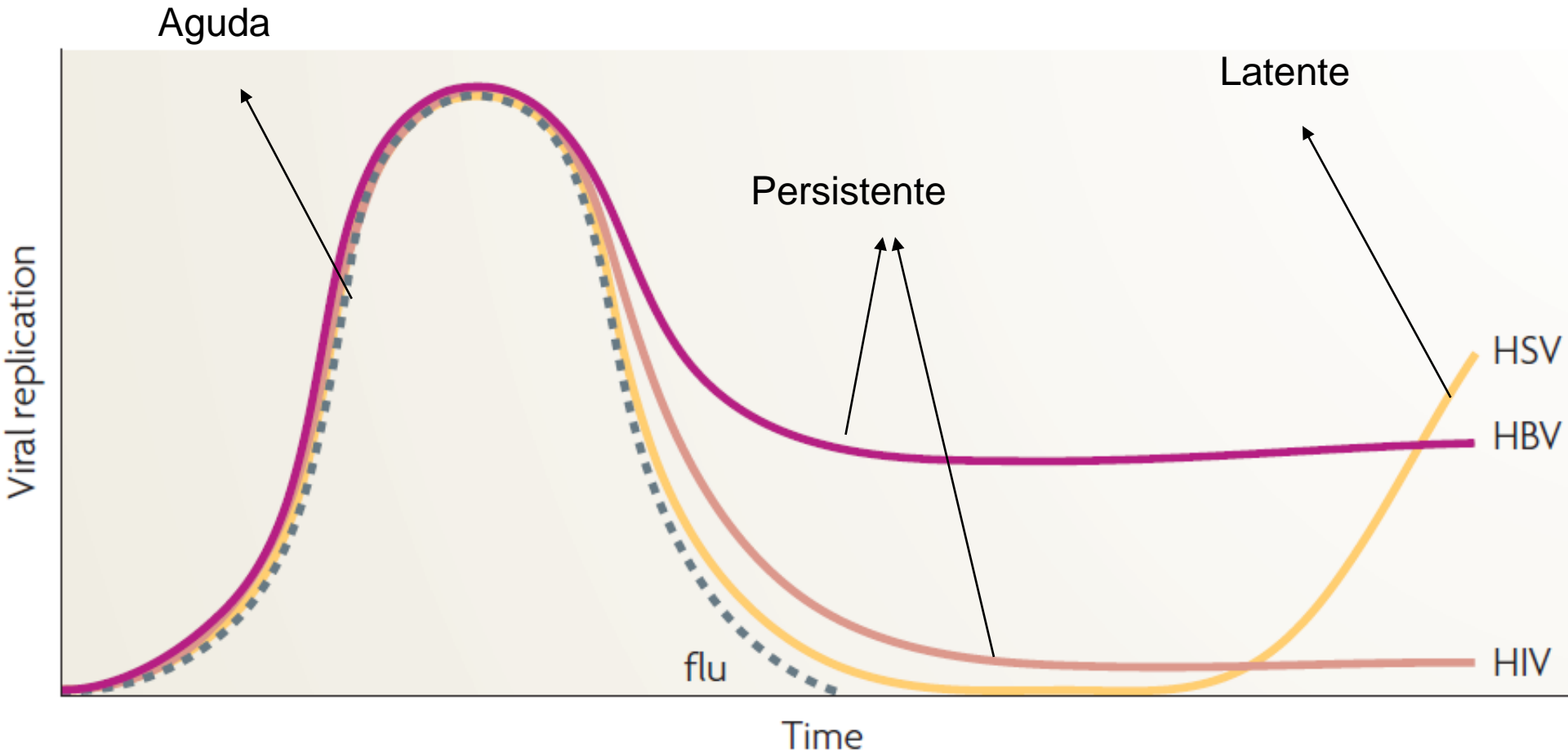


# PADRÕES DE INFECÇÃO VIRAL

## INFECÇÃO PROGRESSIVA



# PADRÕES DE INFECÇÃO VIRAL



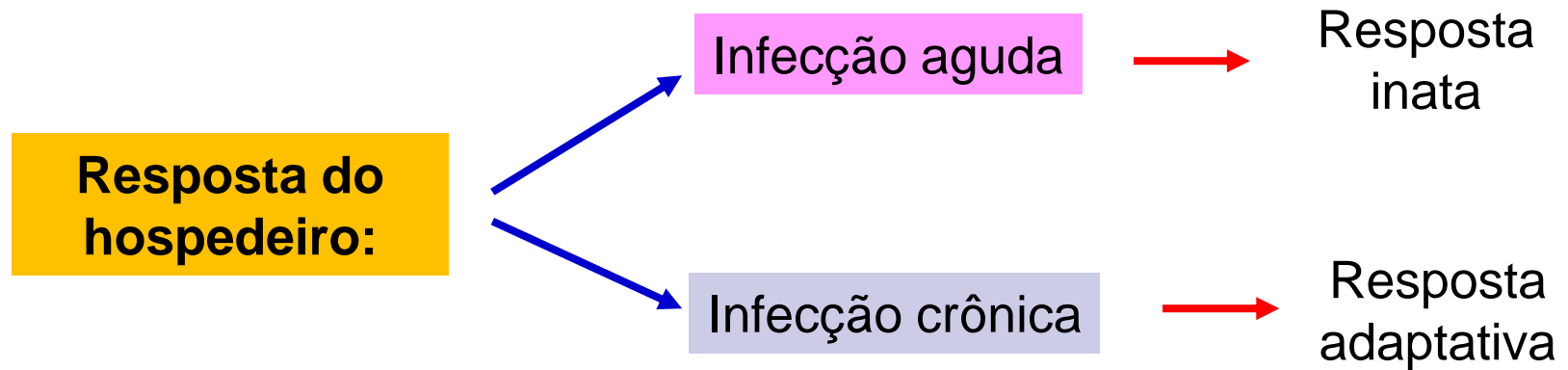
# PADRÕES DE INFECÇÃO VIRAL

## Padrões de infecção viral

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

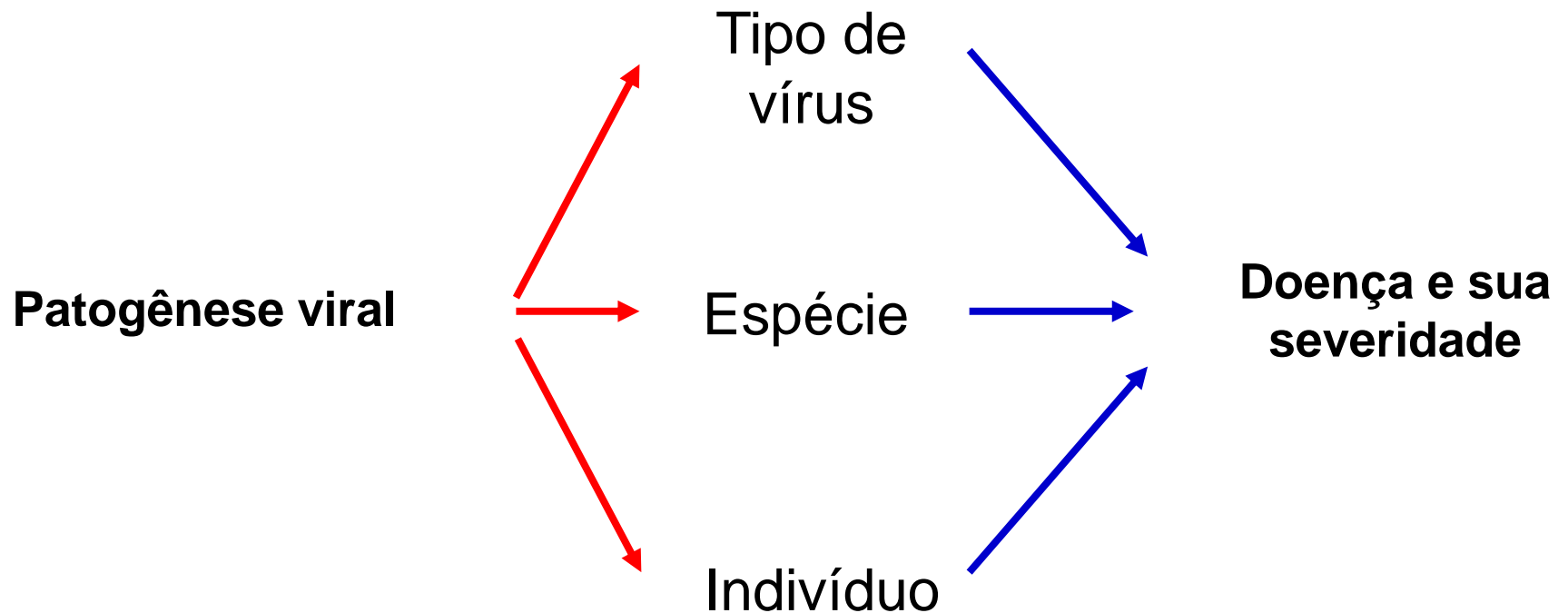
Virulência  
Tropismo

# 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

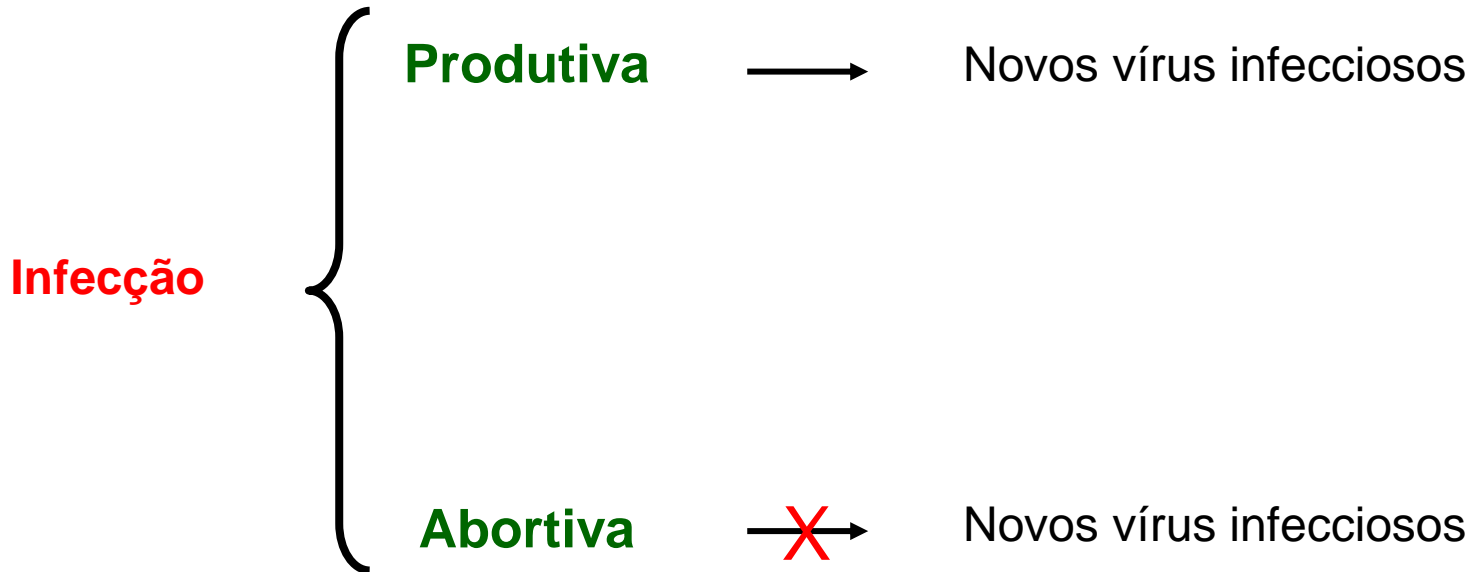
Efeito parâcrino

Indução de tumores

- Definir em termos moleculares a diferença entre infecção e doença

# INFECÇÃO VIRAL

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



**Infecção ≠ 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

The word 'VIRULÊNCIA' is written in large, bold, blue capital letters. From its right side, three arrows originate: a red arrow pointing diagonally upwards and to the right towards the definition; a black arrow pointing horizontally to the right towards the list of types; and a blue arrow pointing diagonally downwards and to the right.

**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

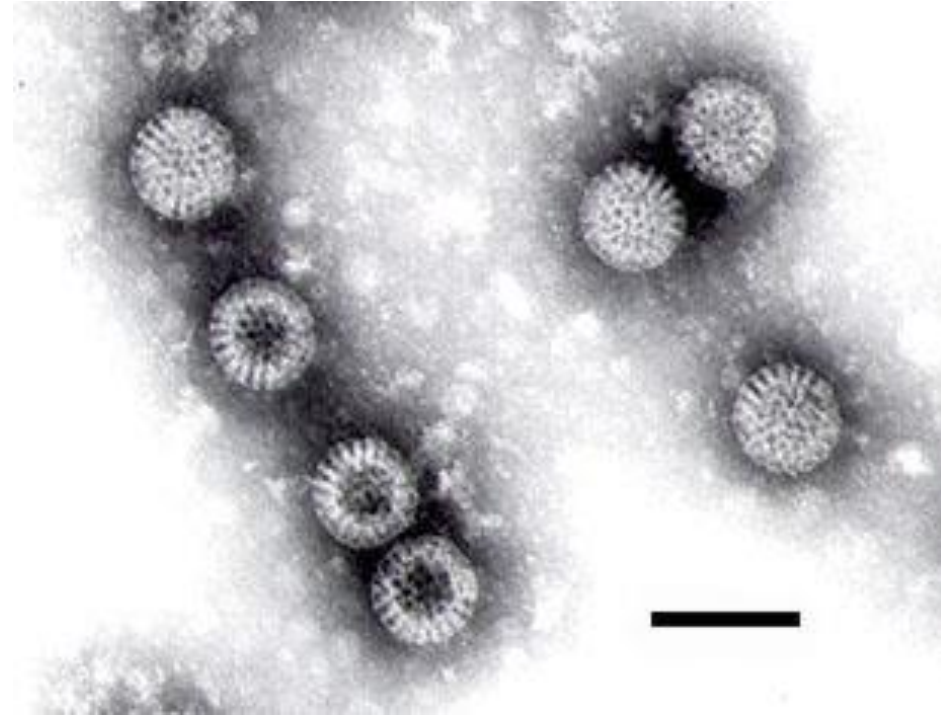
**Fatores de Virulência** são moléculas expressas por vírus que permitem que os mesmos:

- 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

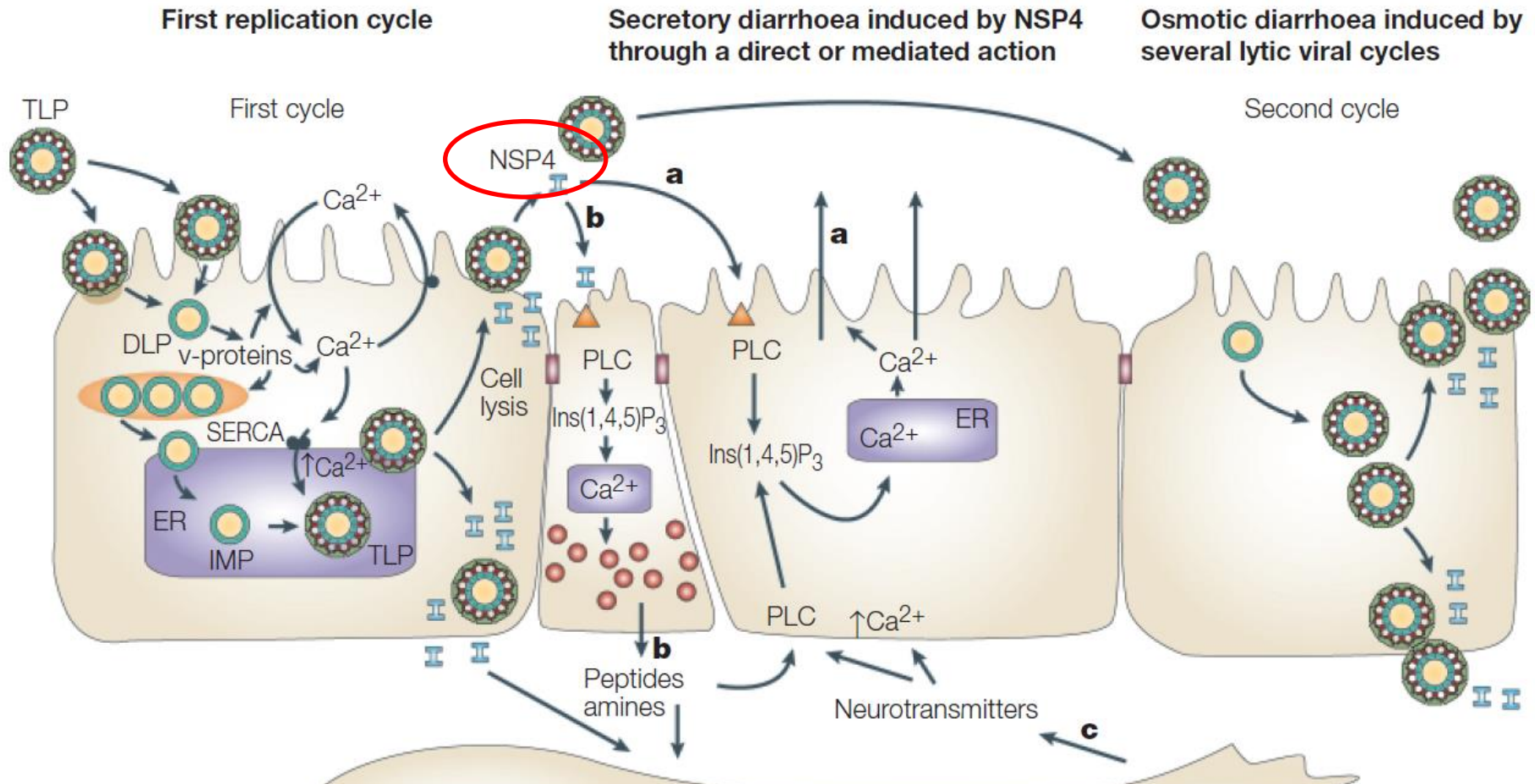
## Rotavírus

- 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

## Pandemias por influenza

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

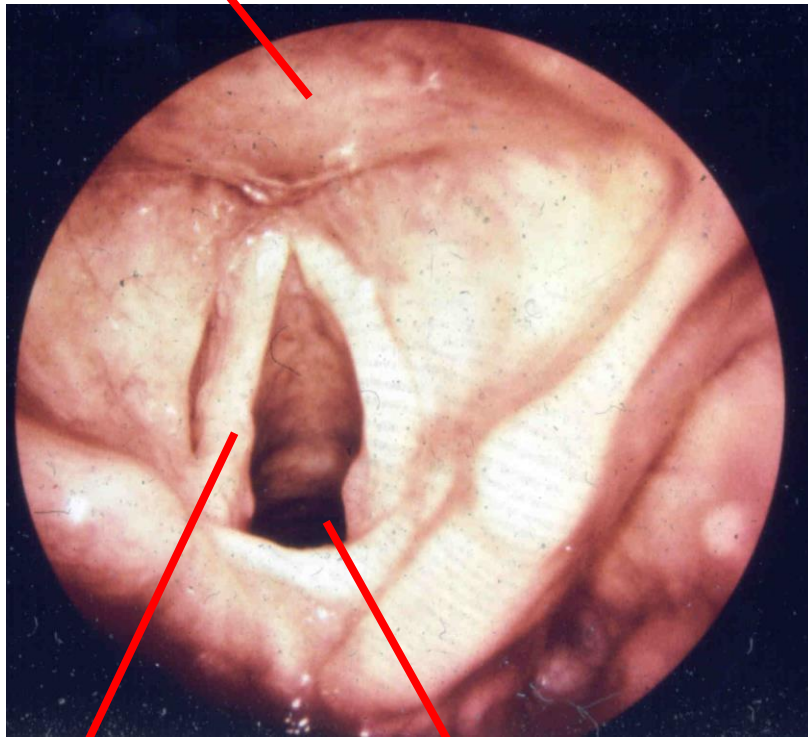
**Verrugas genitais causadas por HPV**



# VIRULÊNCIA

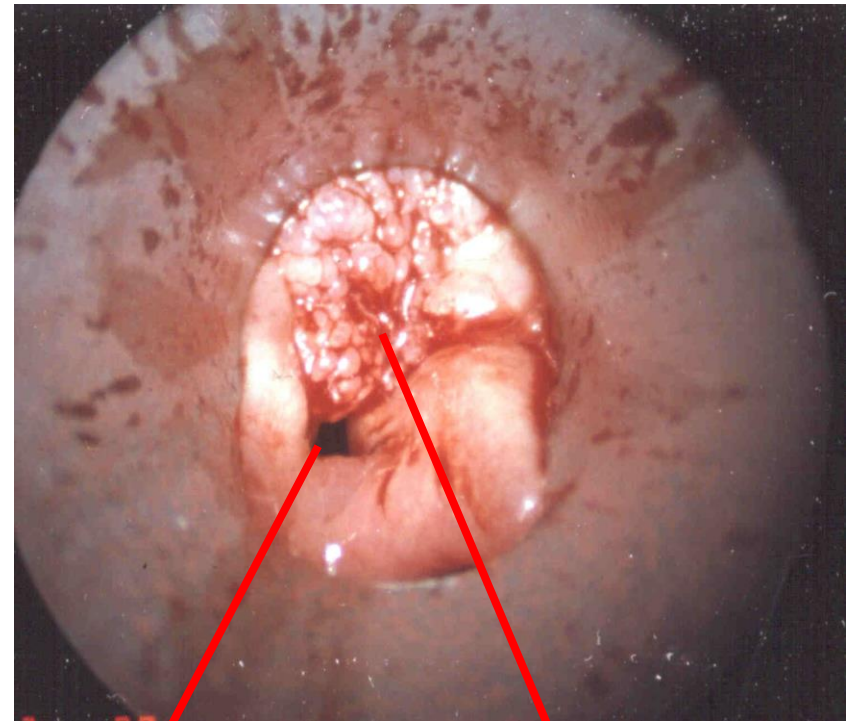
## Papilomatose de Laringe (HPV-6/11)

Epiglote



Cordas vocais

Traquéia

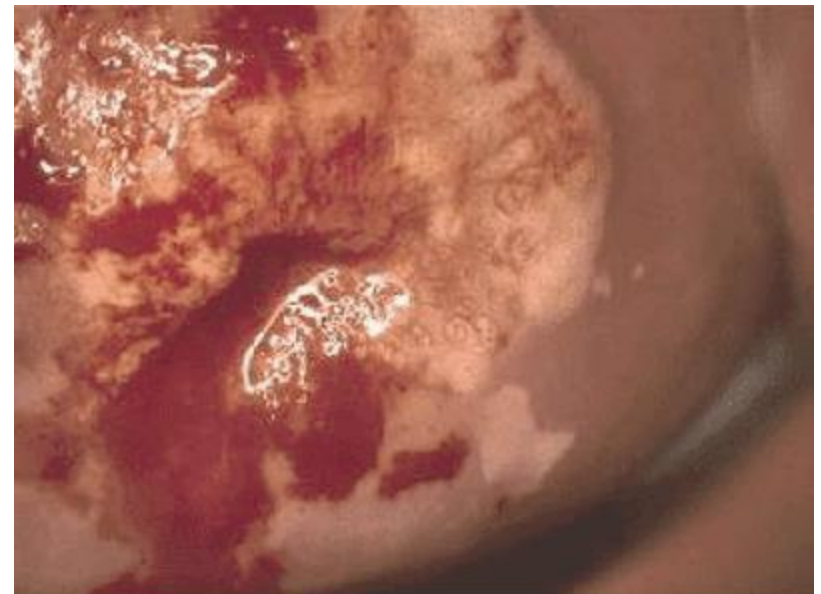
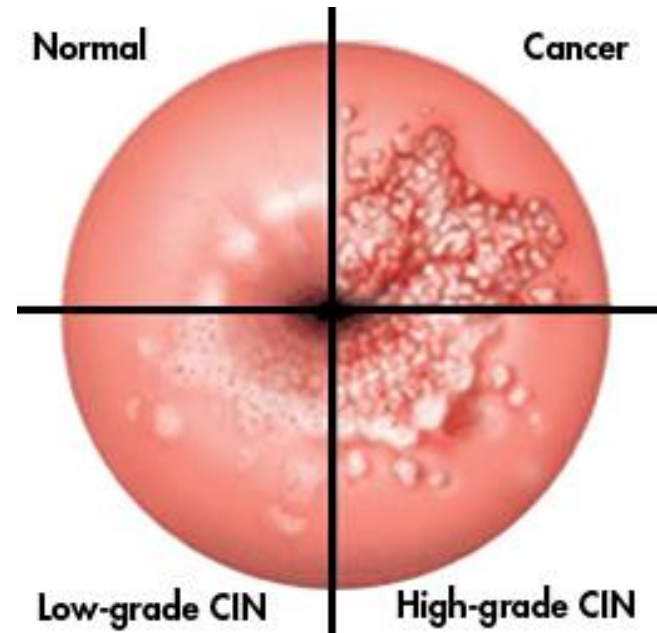
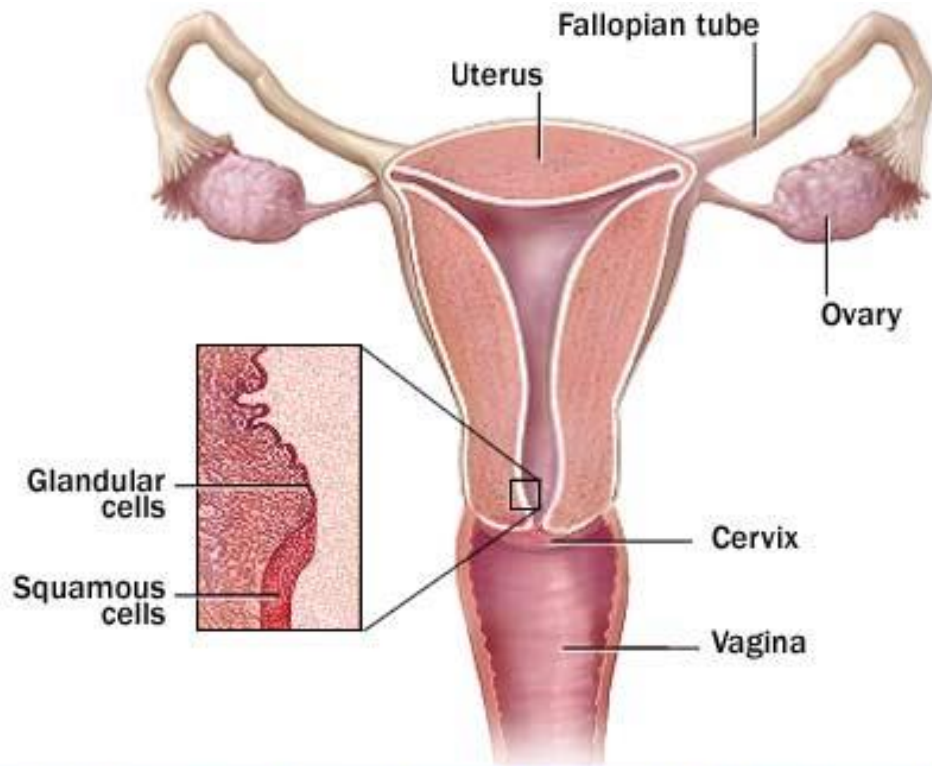


Entrada  
de ar

Papiloma

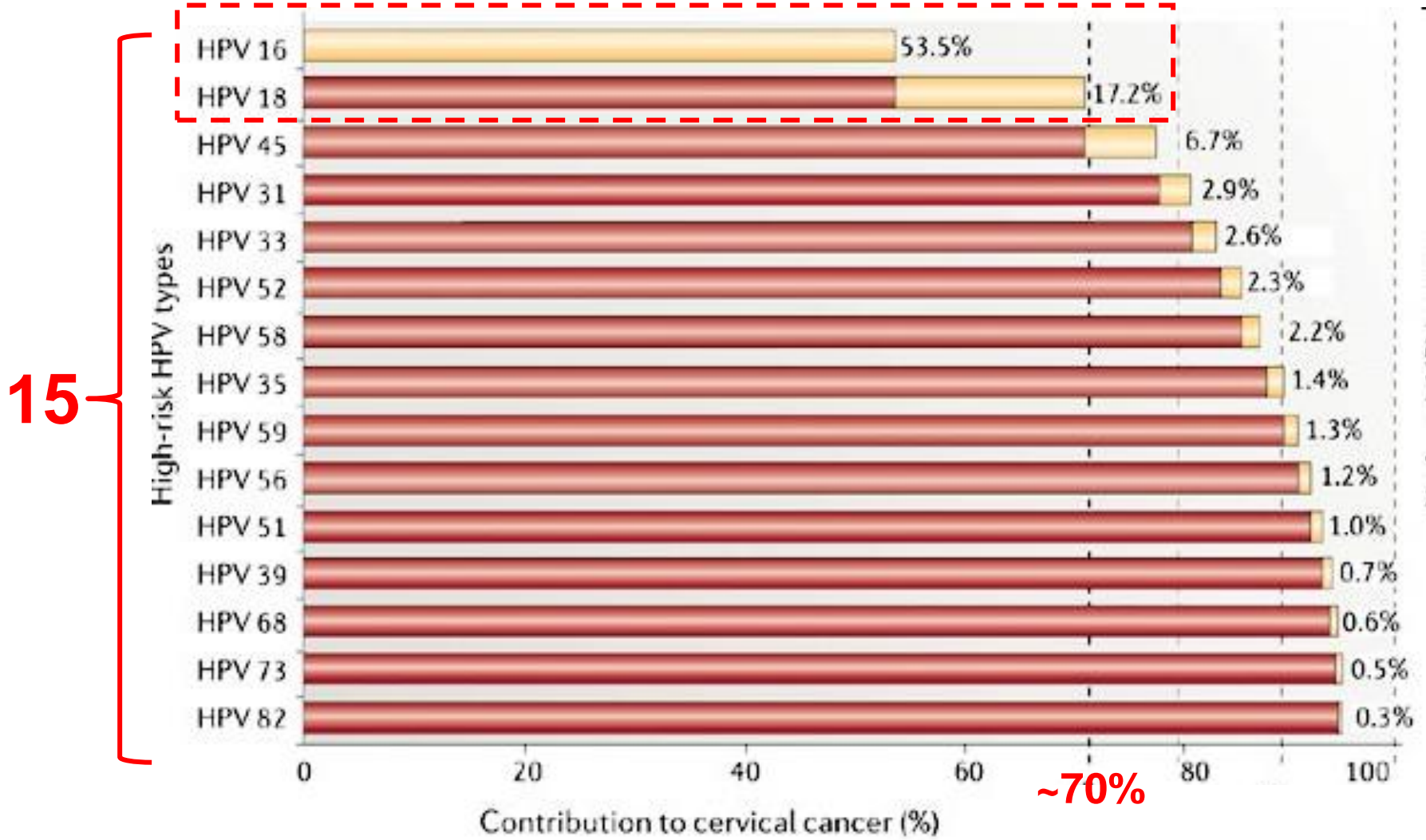
# VIRULÊNCIA

## HPV e Câncer Cervical



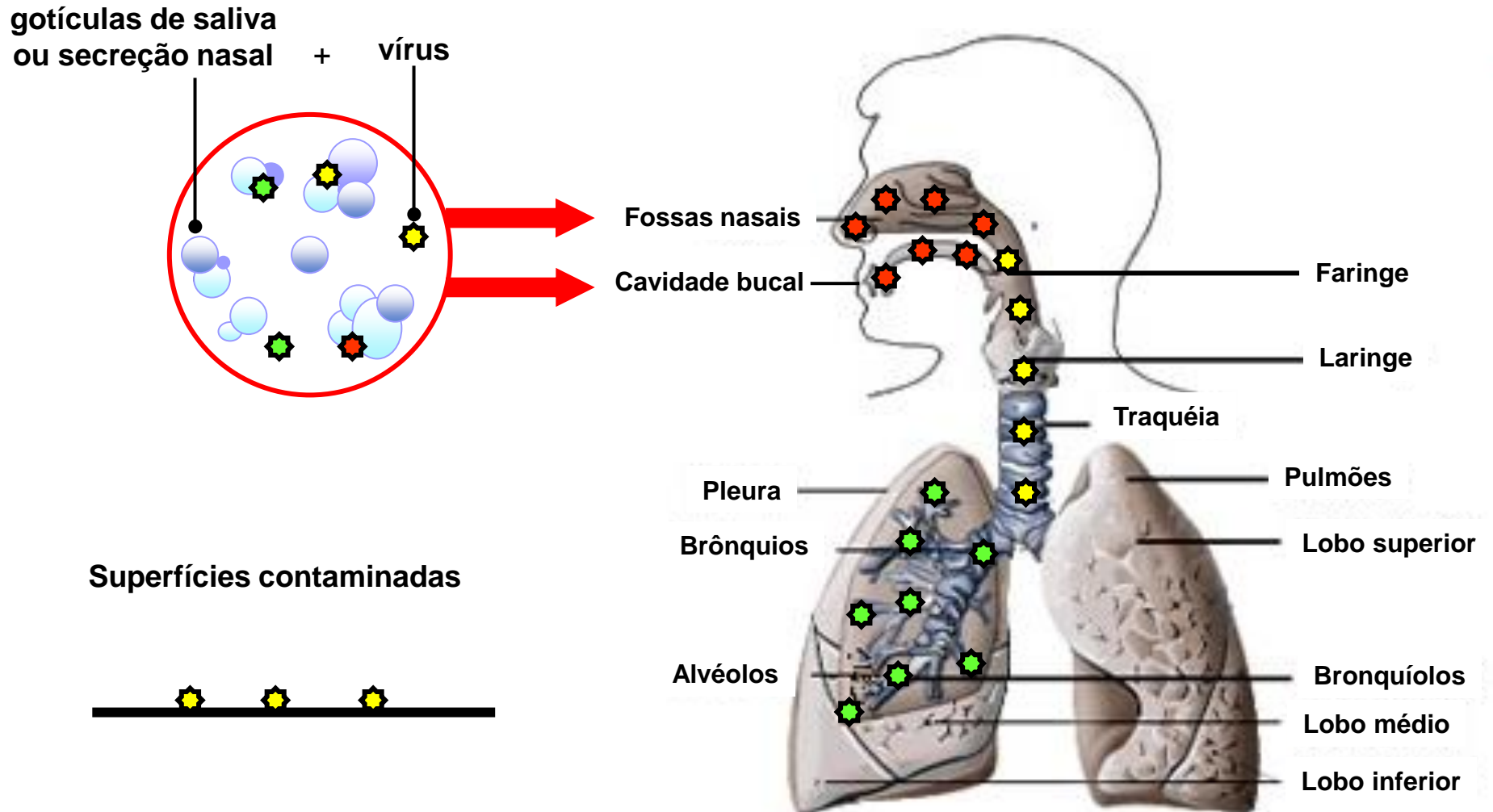
# VIRULÊNCIA

## HPV e Câncer Cervical

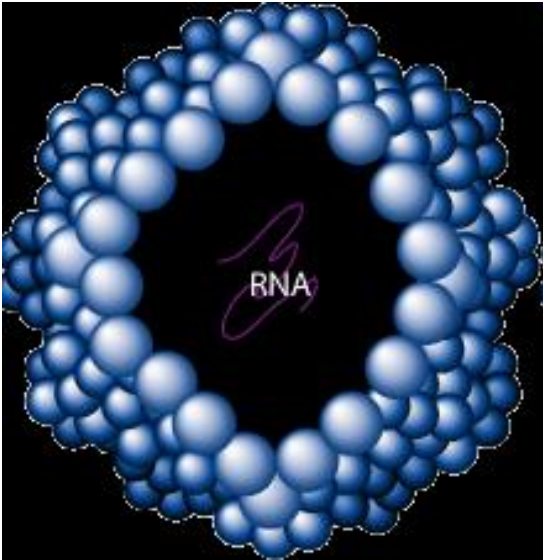


# TROPISMO

## Rota de infecção dos vírus respiratórios



# TROPISMO



Família : *Picornaviridae*

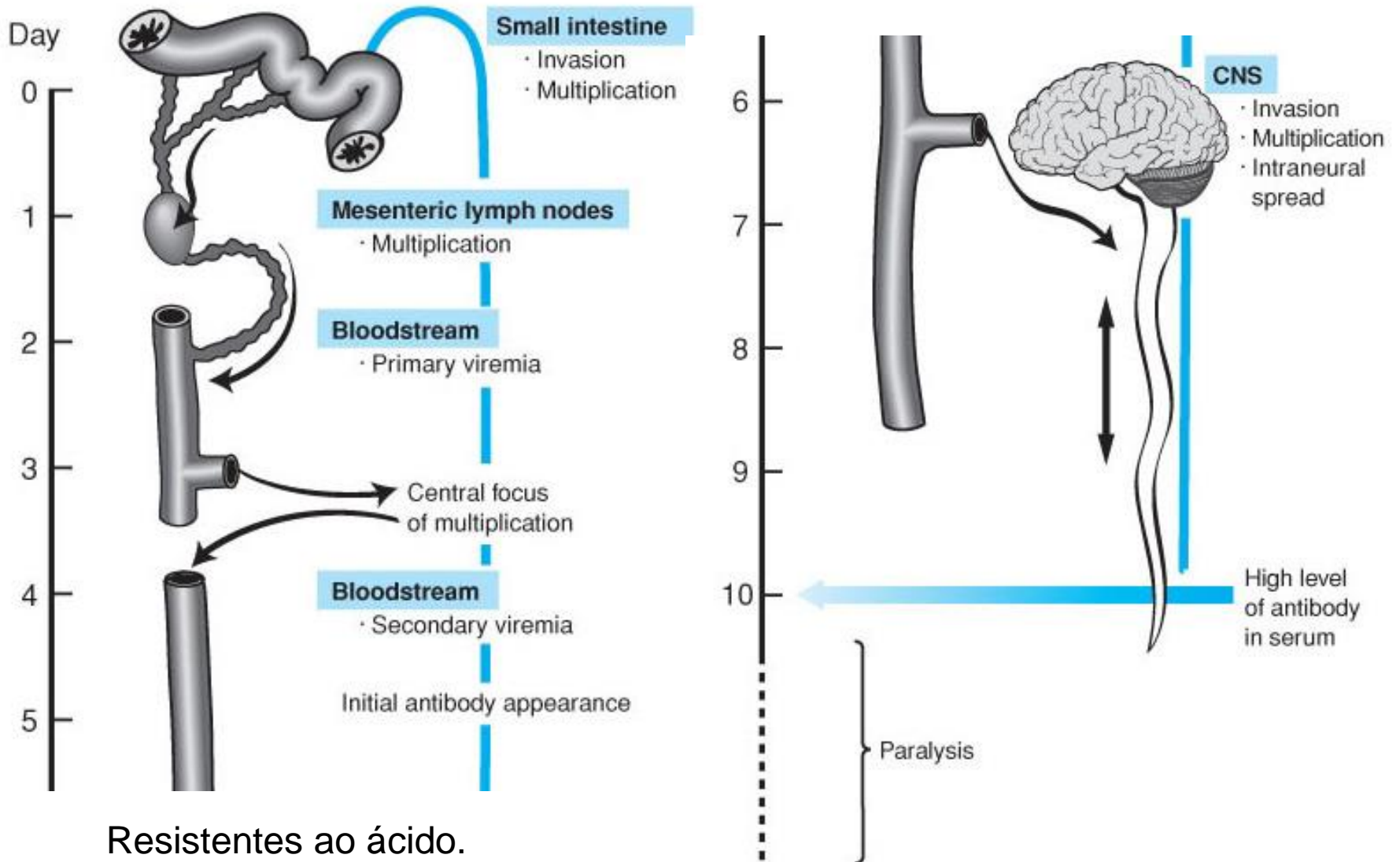
- Vírus não envelopado
- Genoma de RNA (+)
- Mais de 100 sorotipos
- Receptor: ácido siálico

## 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

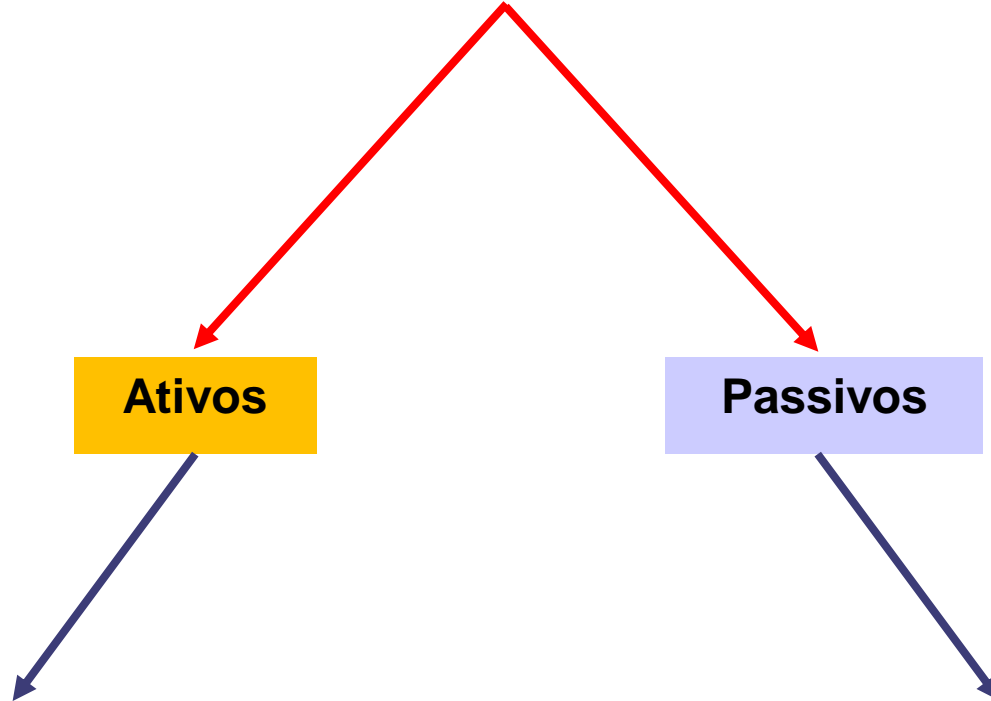
## Poliovirus



Resistentes ao ácido.



# Mecanismos de evasão



Requer síntese de proteínas virais

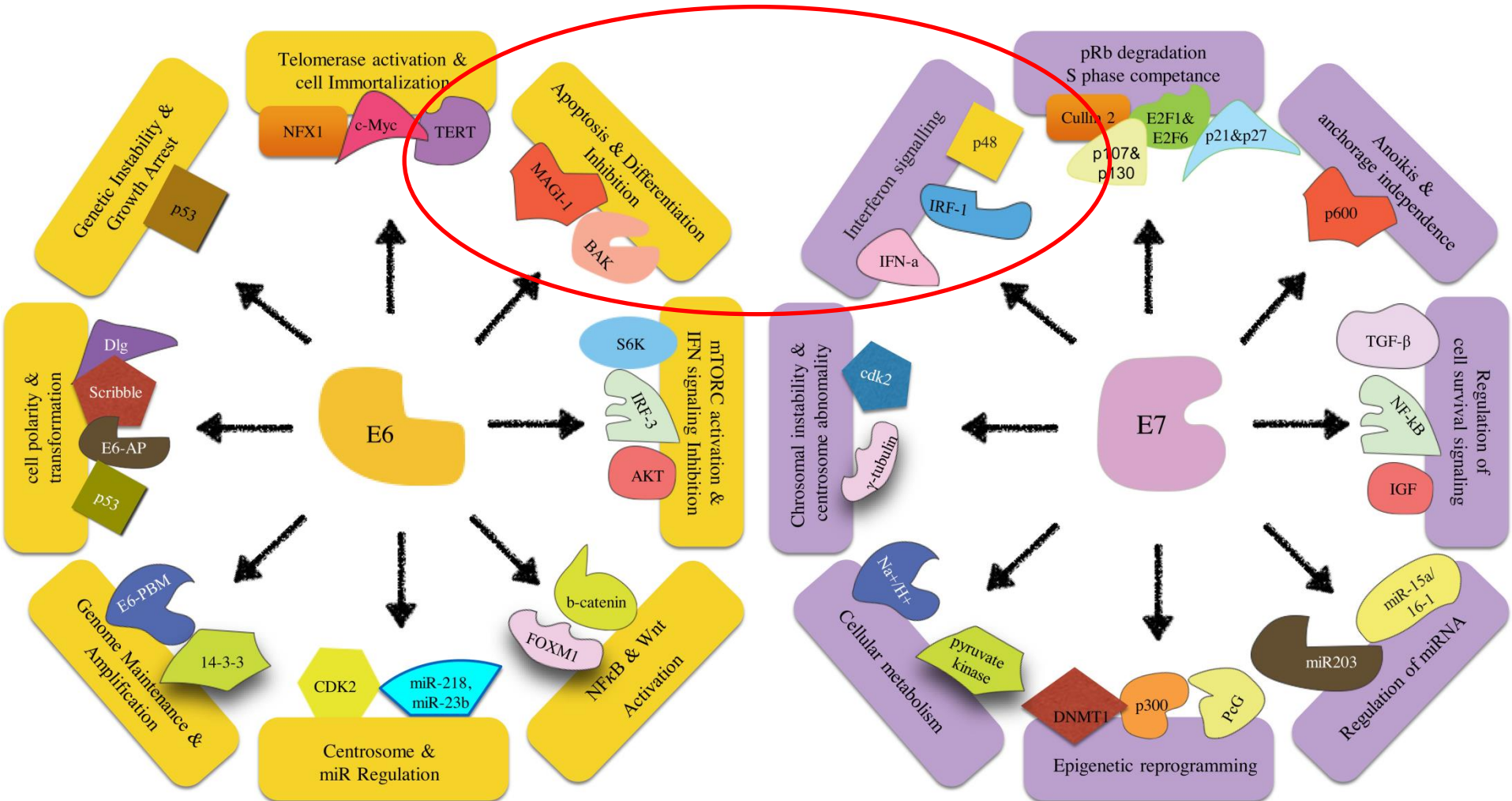
- Resistência à apoptose
- Modulação da resposta imune.
- Latência

Não requer síntese de proteínas virais

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

# Evasão Ativa

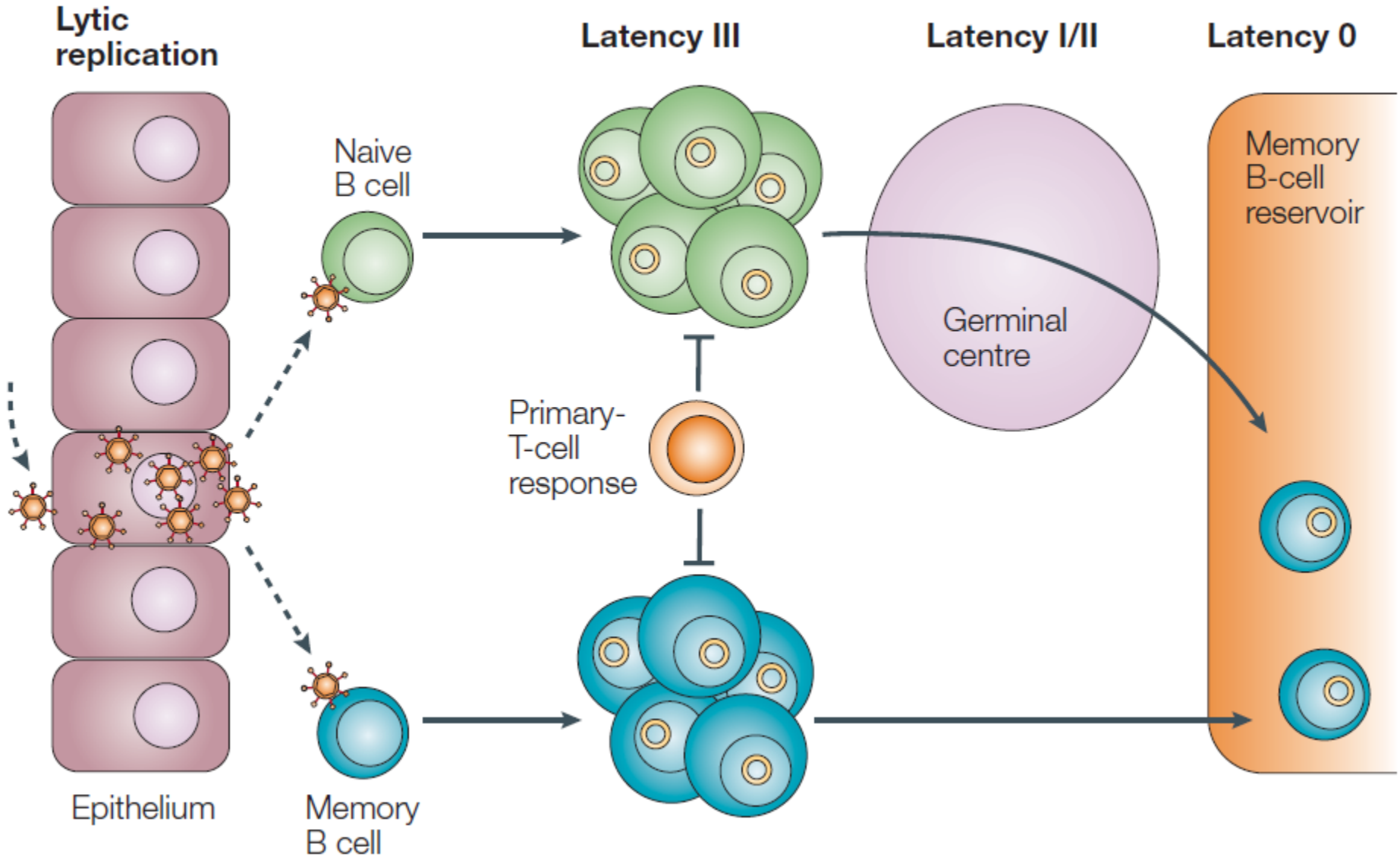
## Proteínas E6 e E7 de HPV



# 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

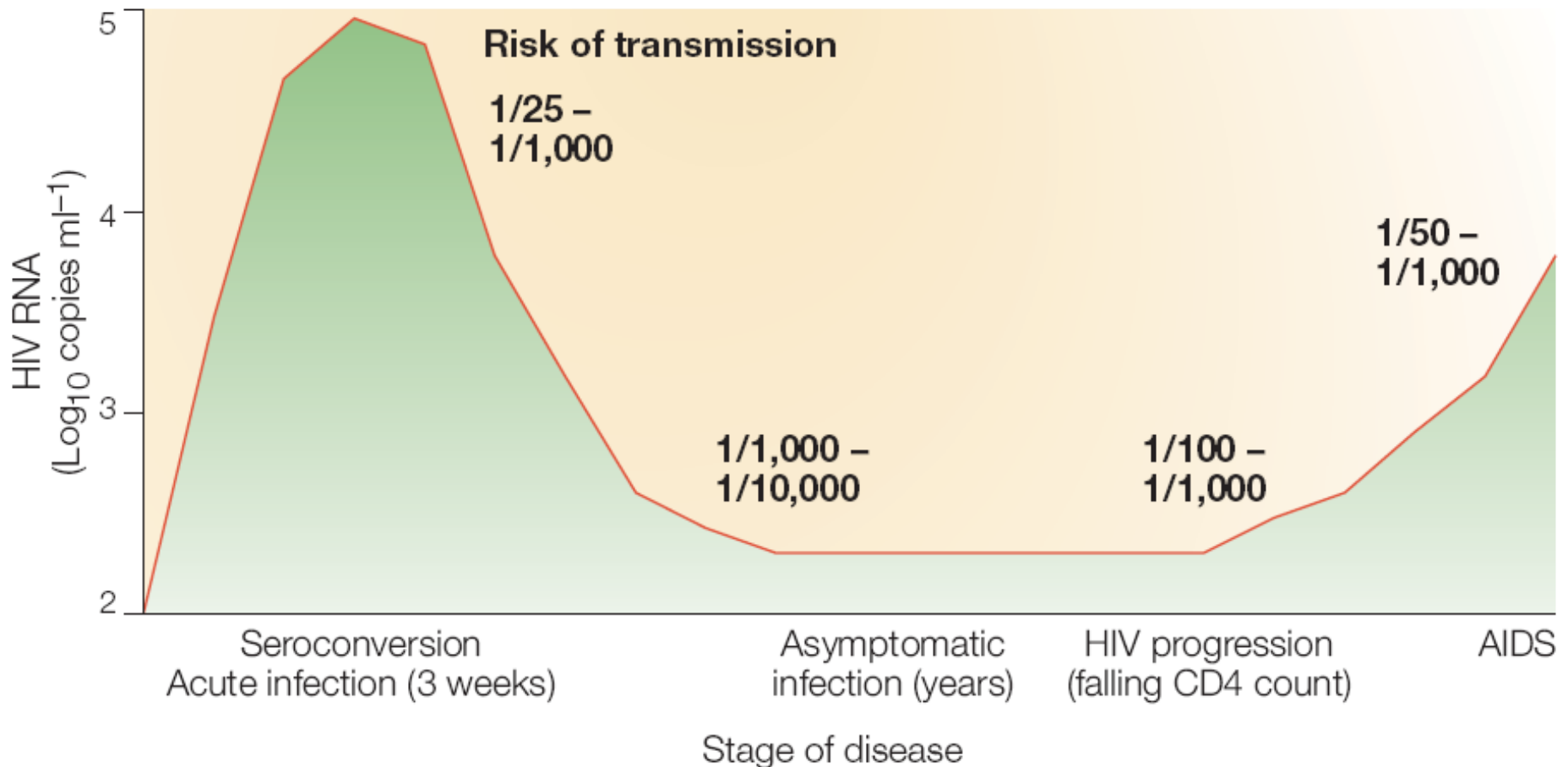
## **Variabilidade:**

- Vírus de RNA em geral

# Evasão Passiva

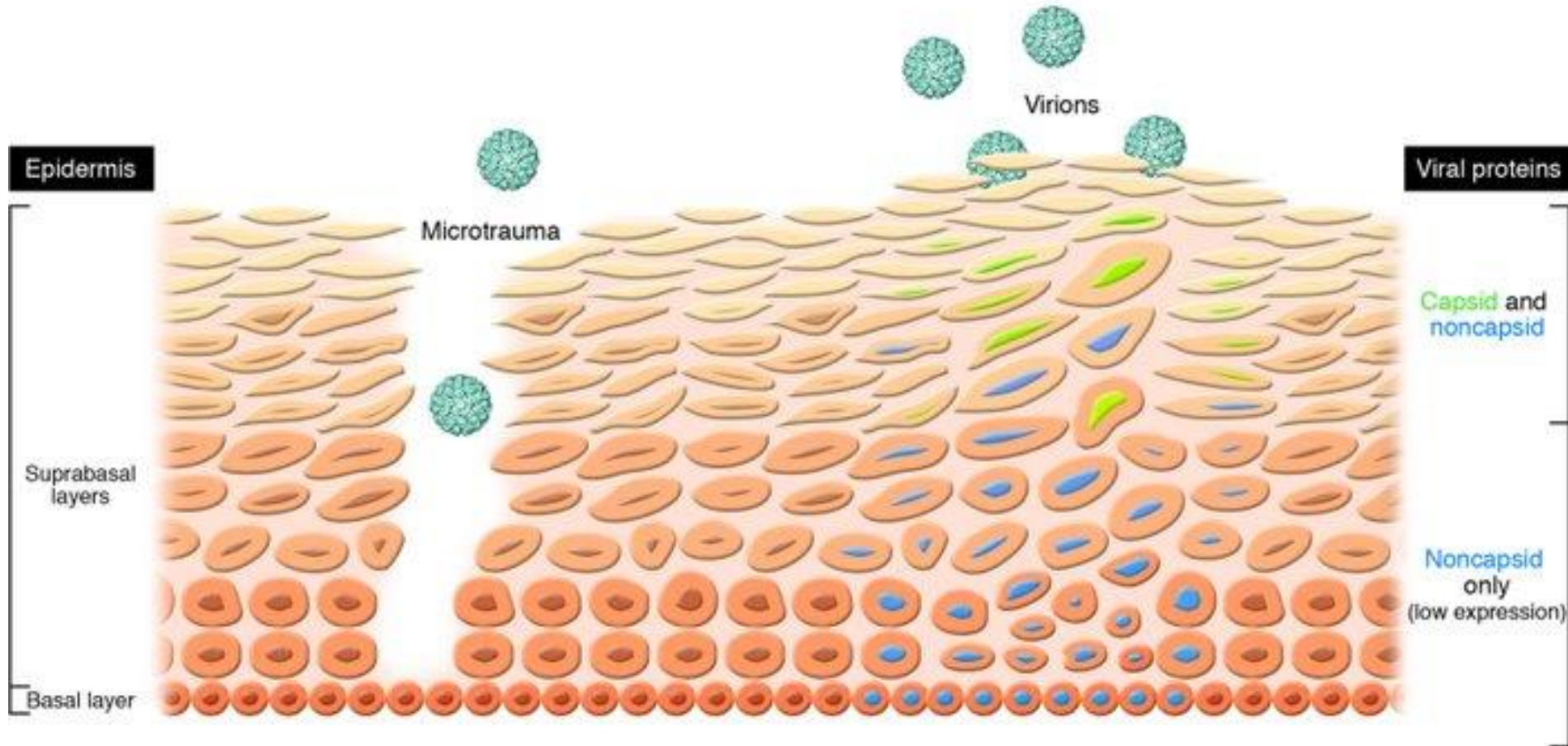
## Tamanho do inoculo

■ HIV



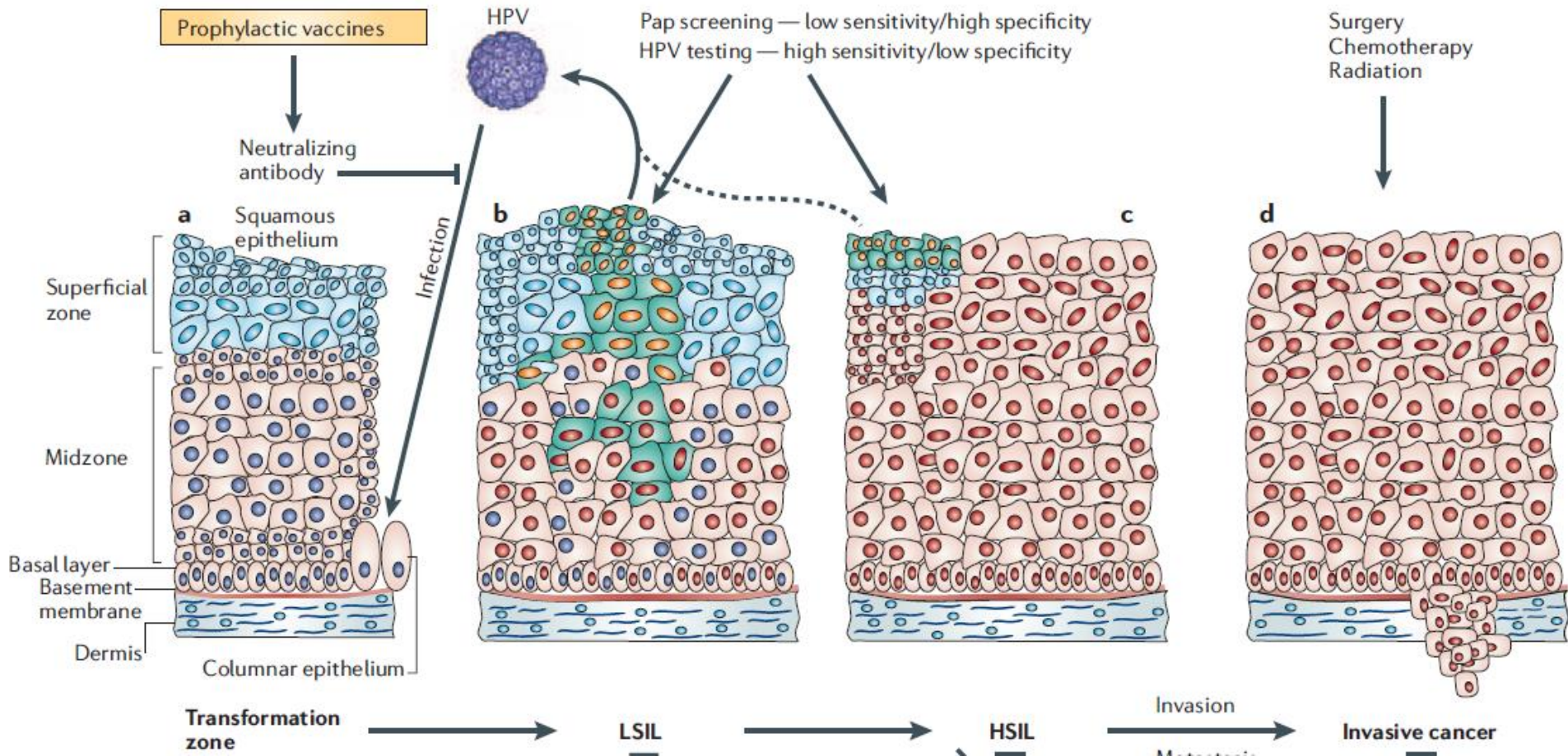
# Evasão Passiva

## Tropismo



# Evasão Passiva

## Tropismo



# Evasão Passiva

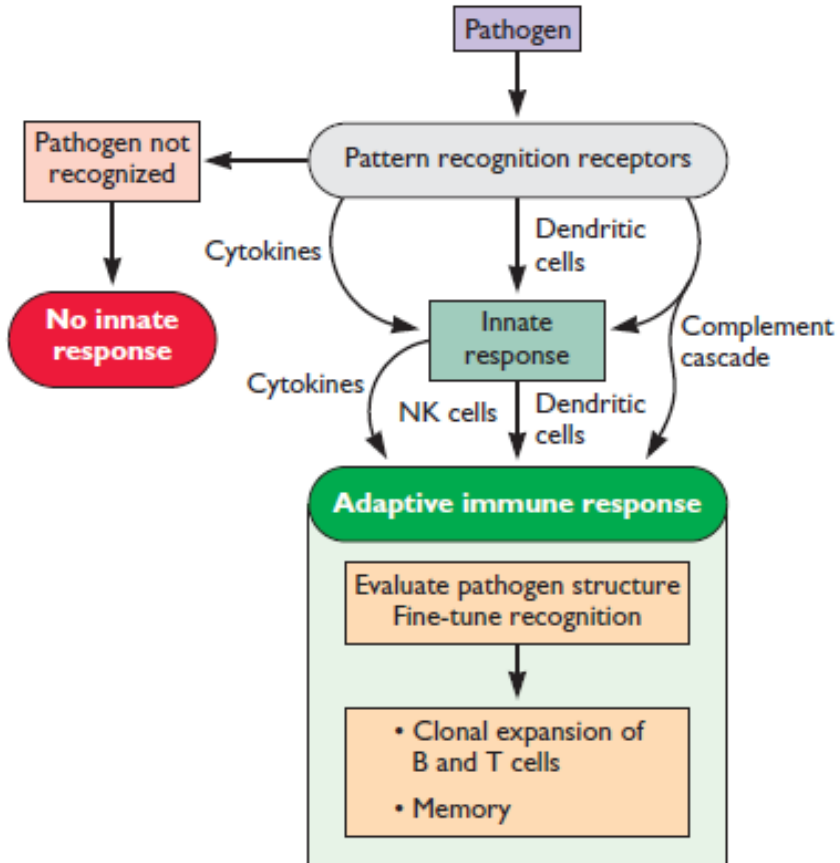
## Variabilidade

- Vírus influenza
- Vírus HIV

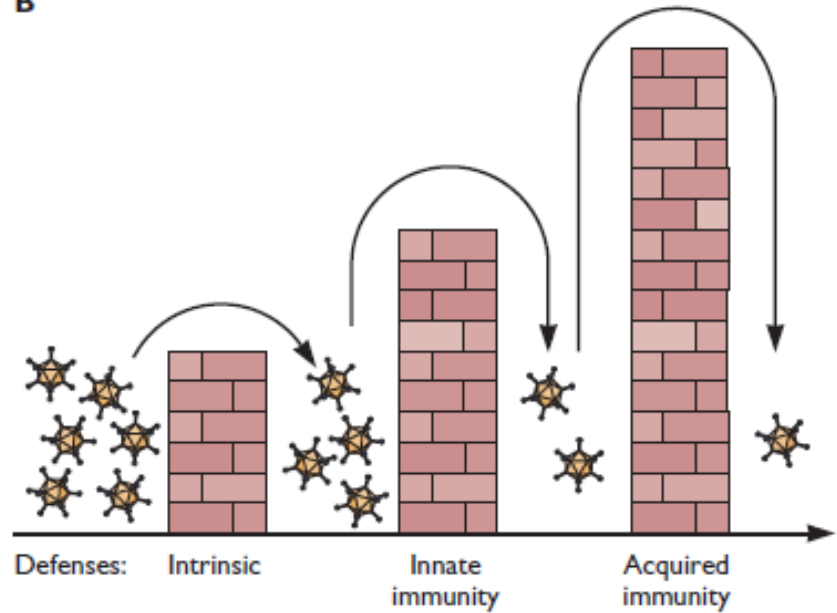


# INFECÇÃO VIRAL

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!!!**