

Patogenia das Infecções Virais e Resposta Imunológica do Hospedeiro

Disciplina - VIROLOGIA
Curso: Farmácia
Professora: Adriana de Abreu Corrêa
(adriabreucorrea@yahoo.com.br)

Introdução

“A patogenia das infecções virais é determinada pela combinação entre os efeitos diretos e indiretos da replicação viral e as respostas do hospedeiro à infecção.”

Transmissão das viroses na natureza

Horizontal: indivíduo-indivíduo, intra ou inter-espécie

Contato direto - indivíduo infectado → susceptível

indireto - fômites, aerossóis, agulhas...

- veículos

- vetores

Vertical: mãe para o filho

Transmissão vertical



Conceitos básicos

✓ **Patogenicidade** – capacidade de produzir doença

✓ **Virulência** – Capacidade de produzir estado patológico no hospedeiro; depende do vírus, inóculo viral, da via de inoculação e do hospedeiro

Fatores de virulência

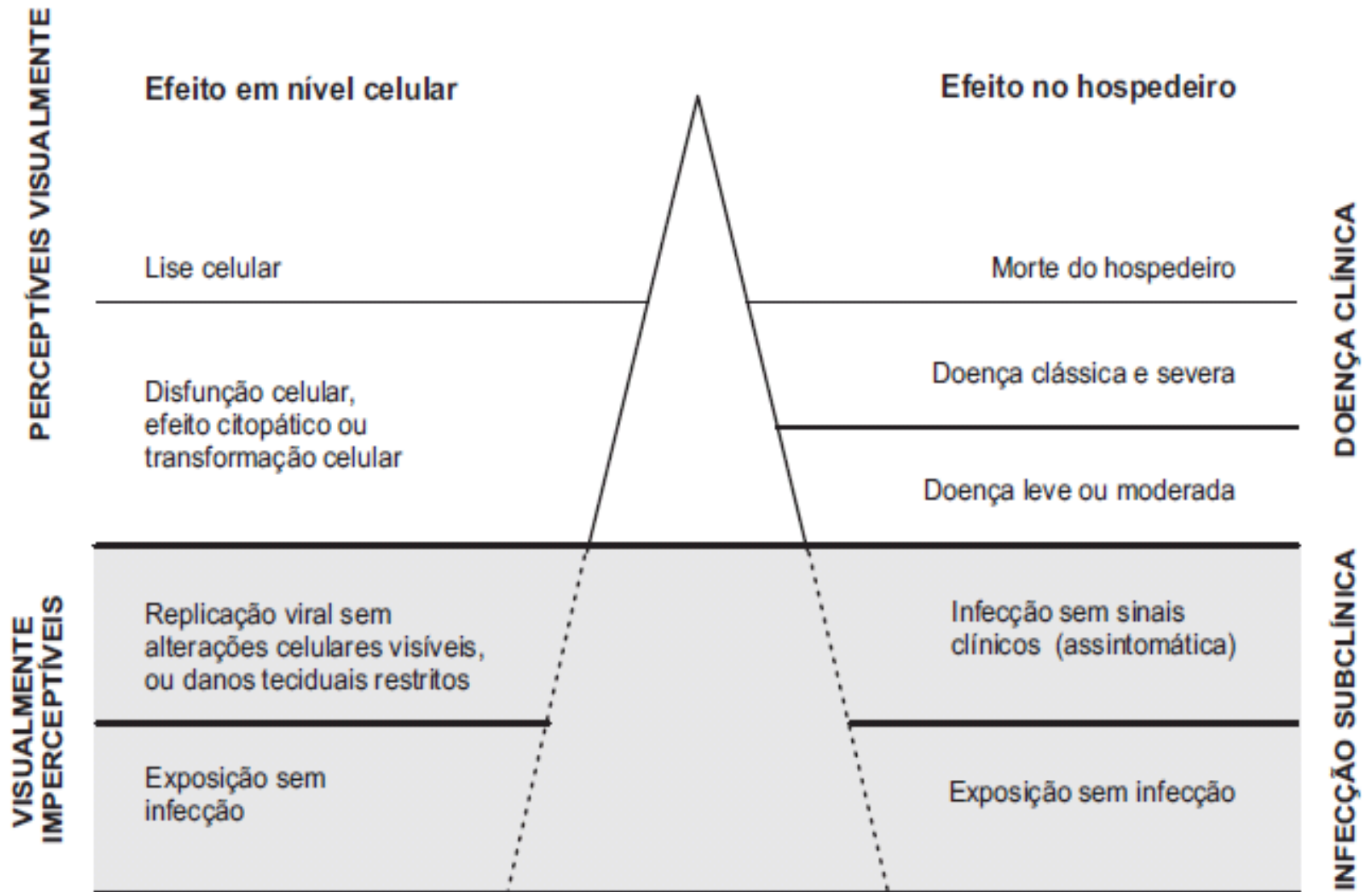
- a) genes cujos produtos afetam a capacidade replicativa do vírus.
- b) produtos gênicos que atuem na disseminação no hospedeiro.
- c) produtos virais que afetam a resposta imune.
- d) produtos virais tóxicos para a célula e/ou hospedeiro.

✓ **Susceptibilidade** (condições para ocorrência de infecção e Doença)

Fatores:

- ❖ Raça, idade, sexo, condição corporal e estado fisiológico;
- ❖ Resistência natural e adquirida





Conceito *iceberg* das infecções

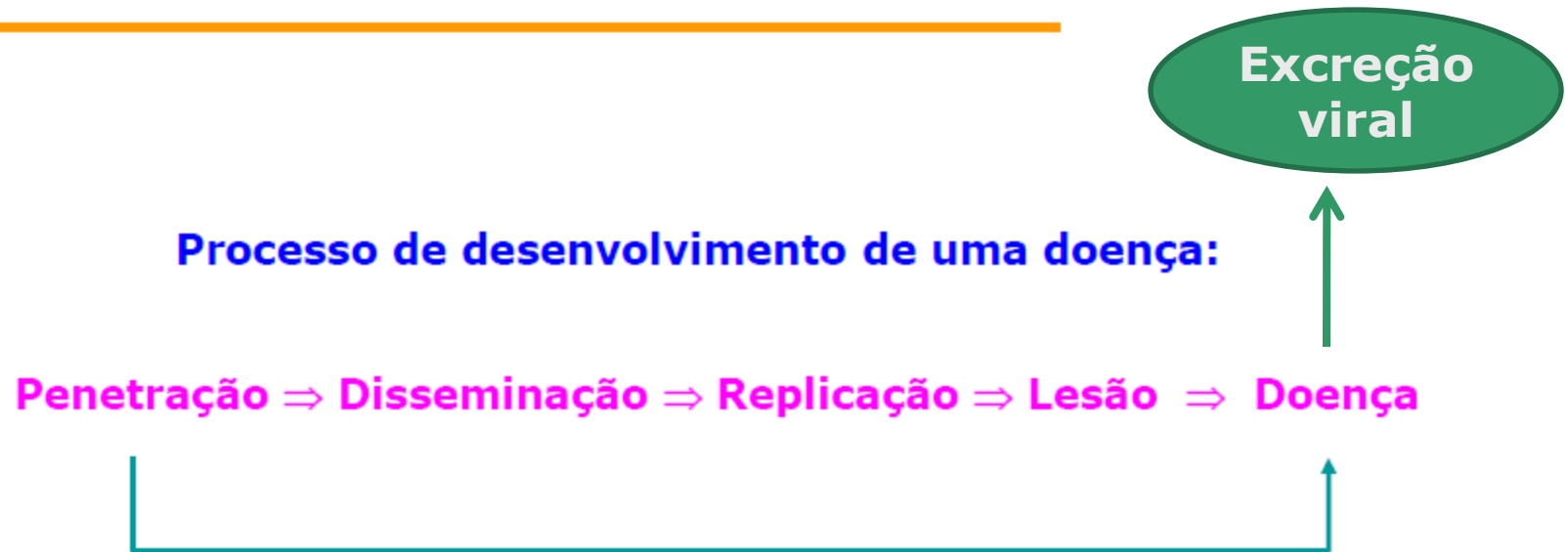
Desenvolvimento de uma Virose

Fatores (condições necessárias):

- a) penetrar no hospedeiro pela via adequada.
- b) realizar replicação primária em tecidos próximos à entrada.
- c) escapar dos mecanismos naturais de defesa do organismo.
- d) disseminar-se para os tecidos e órgãos-alvo.
- e) replicar eficientemente nesses tecidos .
- f) produzir ou não injúria tecidual.



Patogenia das viroses



➤ **Características do vírus**

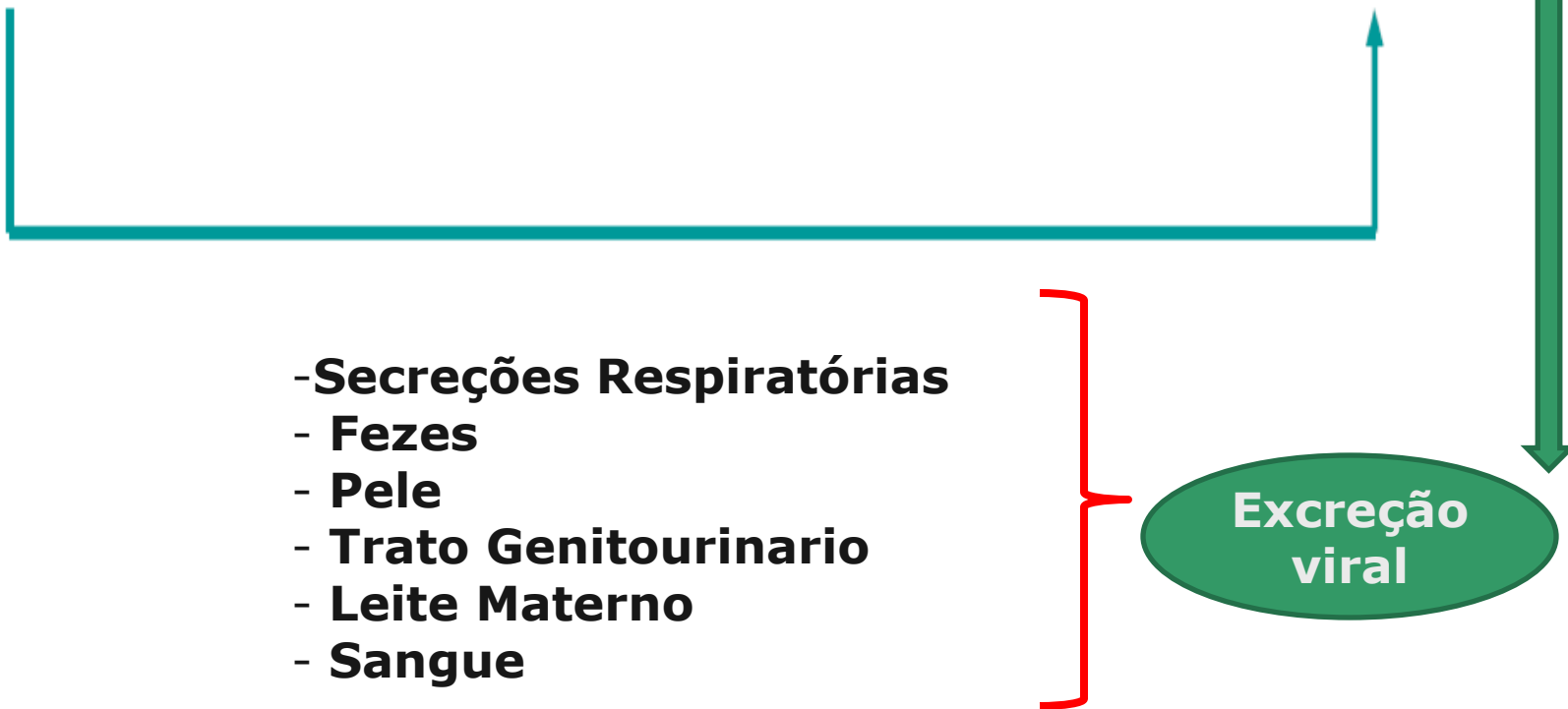
- **Características do hospedeiro:**
- Genética
 - Idade
 - Estado nutricional
 - Estado imunológico
 - Estado hormonal

1º

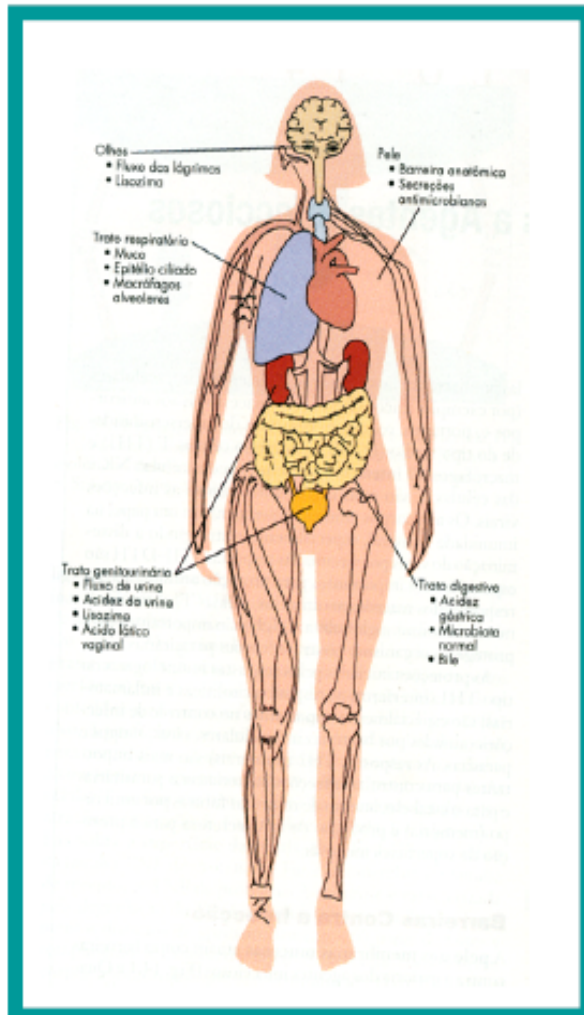
Penetração ⇒ Disseminação ⇒ Replicação ⇒ Lesão ⇒ Doença

- Secreções Respiratórias
- Fezes
- Pele
- Trato Genitourinario
- Leite Materno
- Sangue

Excreção viral



Portas de Entrada

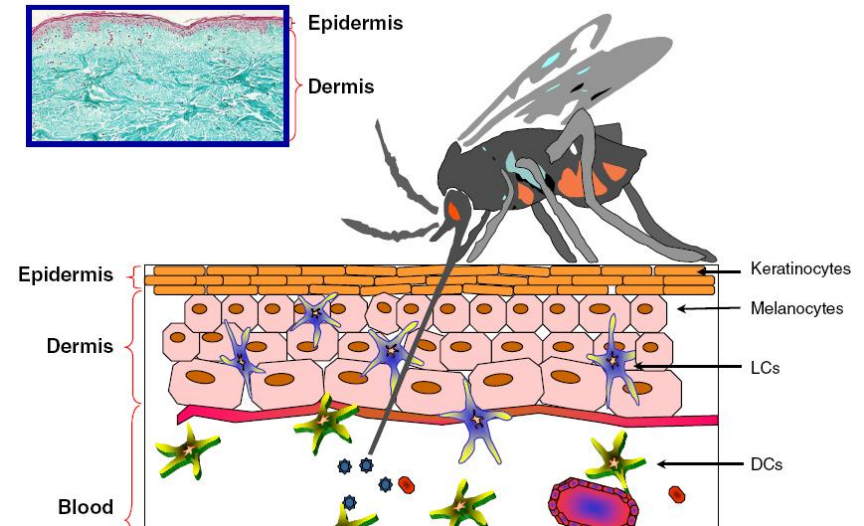
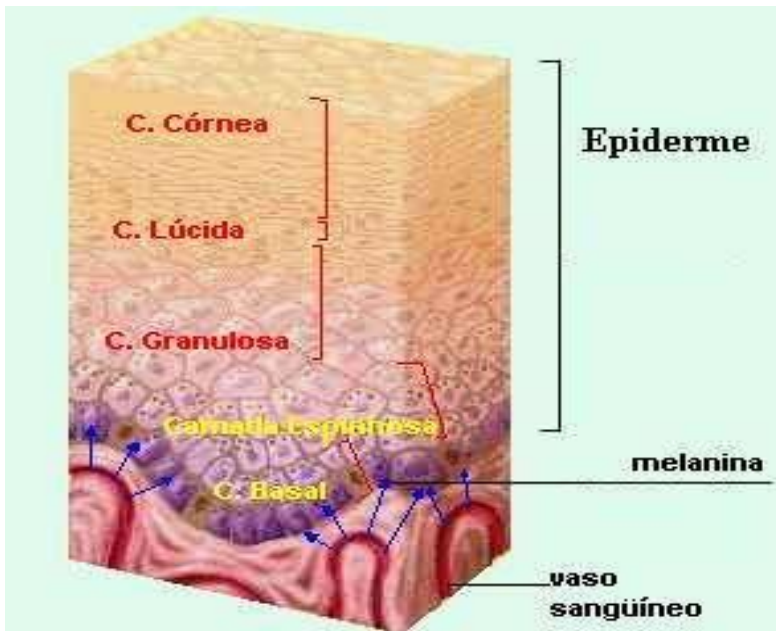


Portas de Entrada		Gênero
Pele	mordedura de animal picada de artrópode inoculação por seringas abrasão	Rabdovírus Arbovírus Retrovírus Papilomavírus
Mucosas		
Trato respiratório	contato direto aerossóis	Ortomixovírus Paramixovírus
Trato gastrointestinal	ingestão	Rotavírus Coronavírus
Trato genital	contato sexual inseminação artificial	Herpesvírus
Conjuntiva		Adenovírus
Transmissão vertical ⇒ <i>in utero</i>	via placenta	Parvovírus

Pele

Camada epidérmica queratinizada.

- Vias de entrada:
 - Picada de artrópode (vetor): Arbovírus;
 - Pequenas lesões: HPV, HSV, HBV;
 - Mordida de animal: Rabdovírus;
 - Iatrogênica (intervenção humana): HBV, HCV, HIV.



Trato respiratório

Mecanismos de proteção:

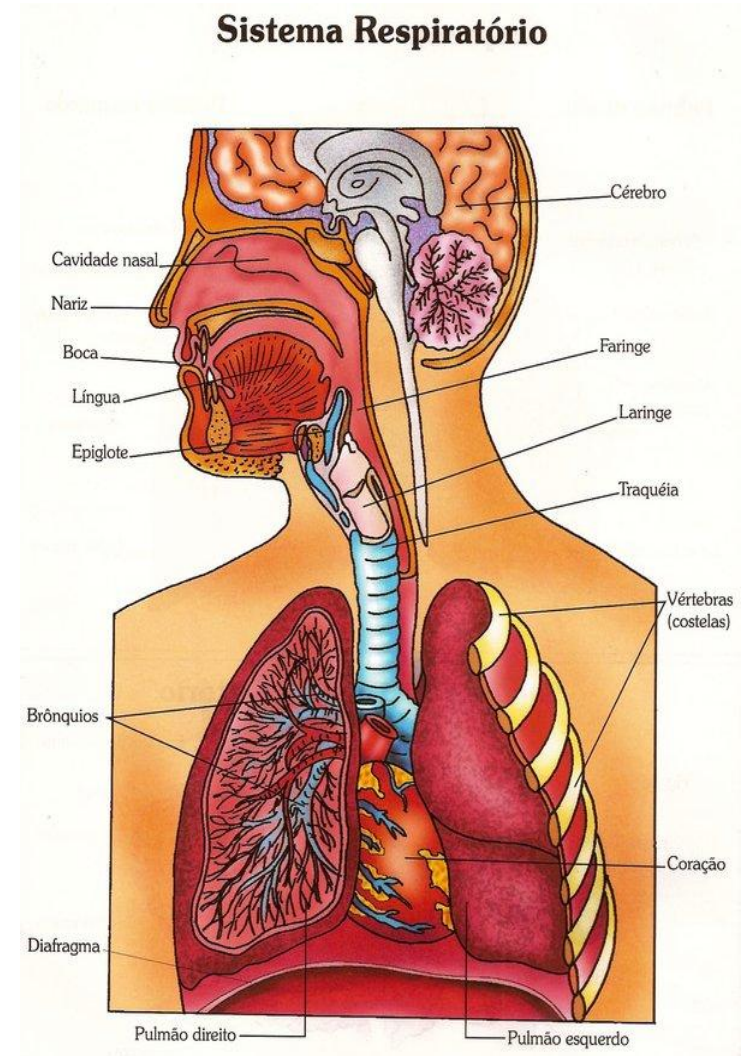
- muco, movimentos ciliares

Infecções respiratórias localizadas:

- Rinovírus, Parainfluenza, Influenza, Coronavírus, RSV, muitos Adenovírus e alguns enterovírus.

Doenças generalizadas:

- Vírus da caxumba, sarampo, rubéola, catapora e varíola

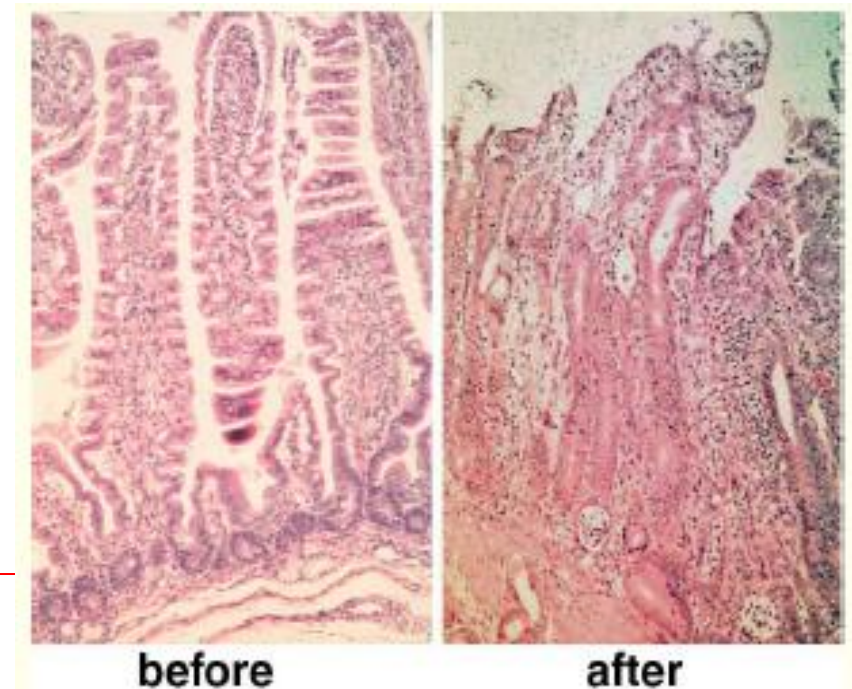


Trato digestivo

- Acidez do estômago
- Alcalinidade do intestino
- Presença de sais biliares
- Enzimas proteolíticas
- Camada de muco
- Células fagocitárias

Produção de infecção entérica:
• Rotavírus, Calicivírus e alguns Adenovírus.

Produção de doenças generalizadas:
• Enterovírus.



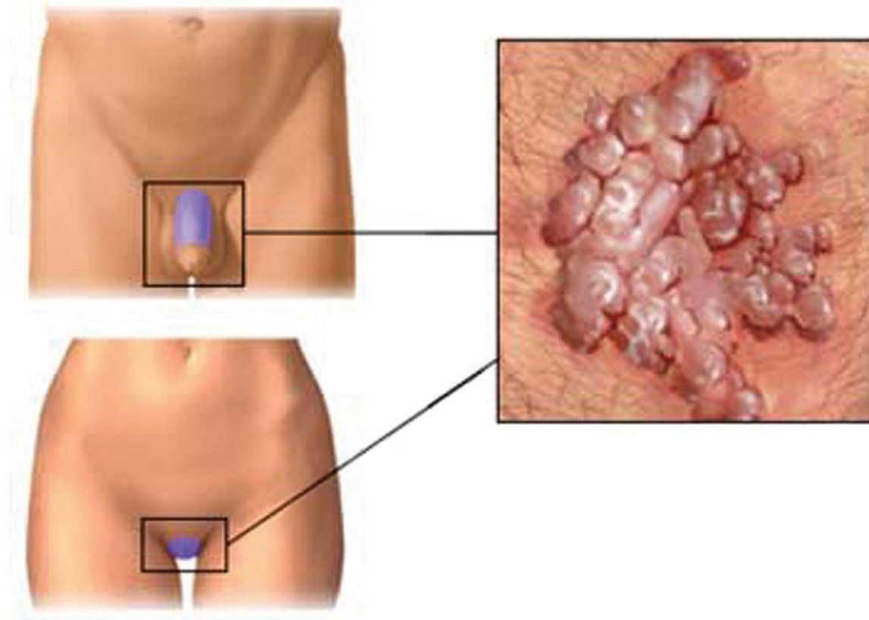
Mucosa urogenital

Mecanismo de proteção:

- muco cervical, pH ácido, secreção vaginal.

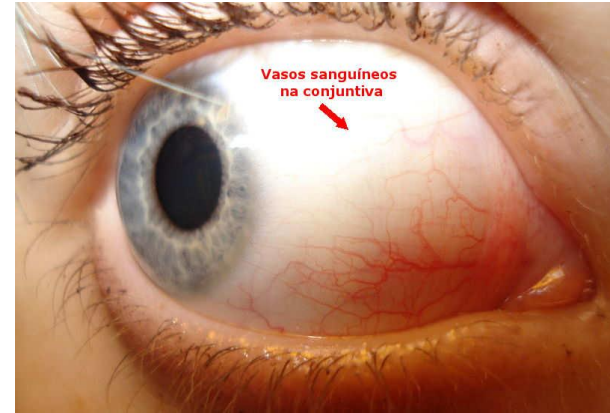
Produção de lesões locais: HPV .

Produção de doenças generalizadas: HIV, HBV, HSV.



Conjuntiva (ex: Adenovirus por água de piscina)

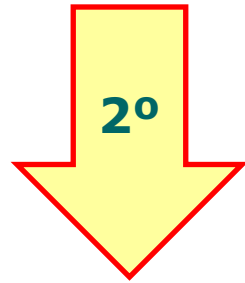
- Mecanismo de proteção: lágrima e piscar dos olhos;
- Conjuntivites: alguns Adenovírus e Enterovírus.



Outras Vias

- Transplantes: Citomegalovirus, Virus Epstein-Barr;
- Transmissão vertical (*in utero*): Virus da Rubéola, Citomegalovirus e HIV.

APÓS A PENETRAÇÃO NO ORGANISMO....



Penetração ⇒ Disseminação ⇒ Replicação ⇒ Lesão ⇒ Doença



Excreção viral

Infecções locais x infecções disseminadas

✓ Disseminação local

Infecção
local



Liberação pela superfície do epitélio

✓ Disseminação hematogena: **VIREMIA (no sangue ou linfa)**

Liberação pela superfície basolateral após penetração=invade tecidos subjacentes

OU inoculação direta.

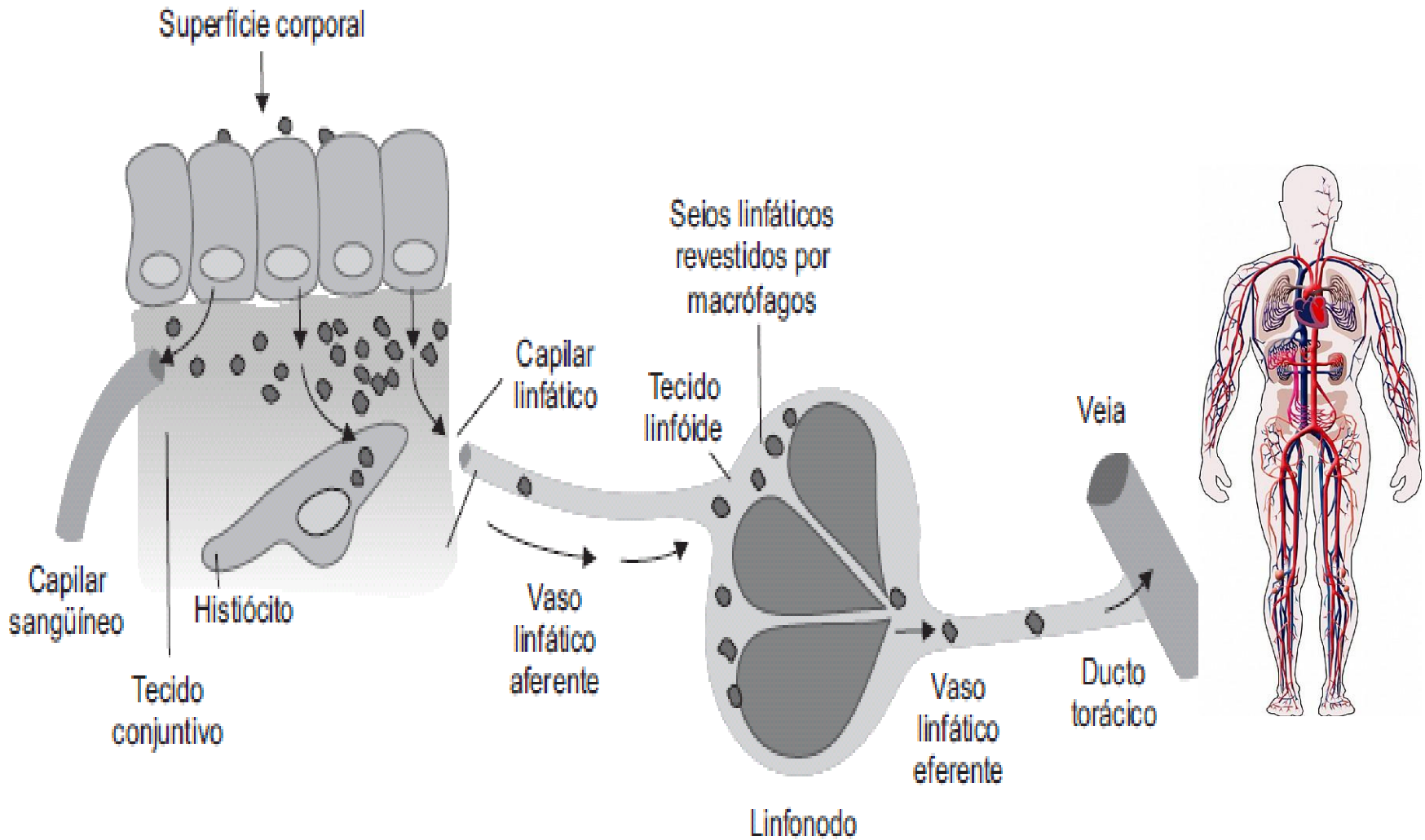
Viremia passiva X Viremia ativa

Viremia primária X Viremia secundária

✓ Disseminação nervosa

Entrada por replicação em terminações neurais ou via hematogena.

DISSEMINAÇÃO HEMATÓGENA



DISSEMINAÇÃO NERVOSA

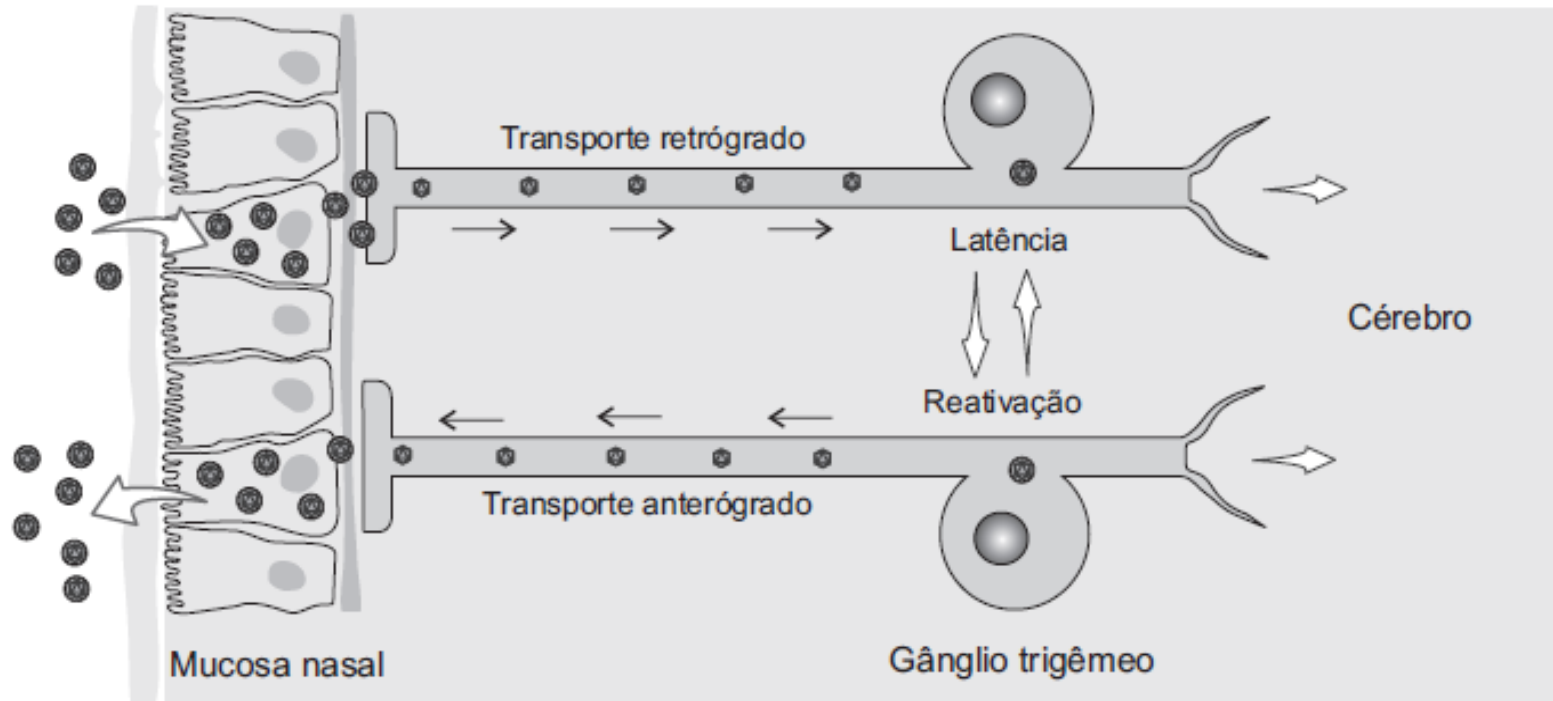
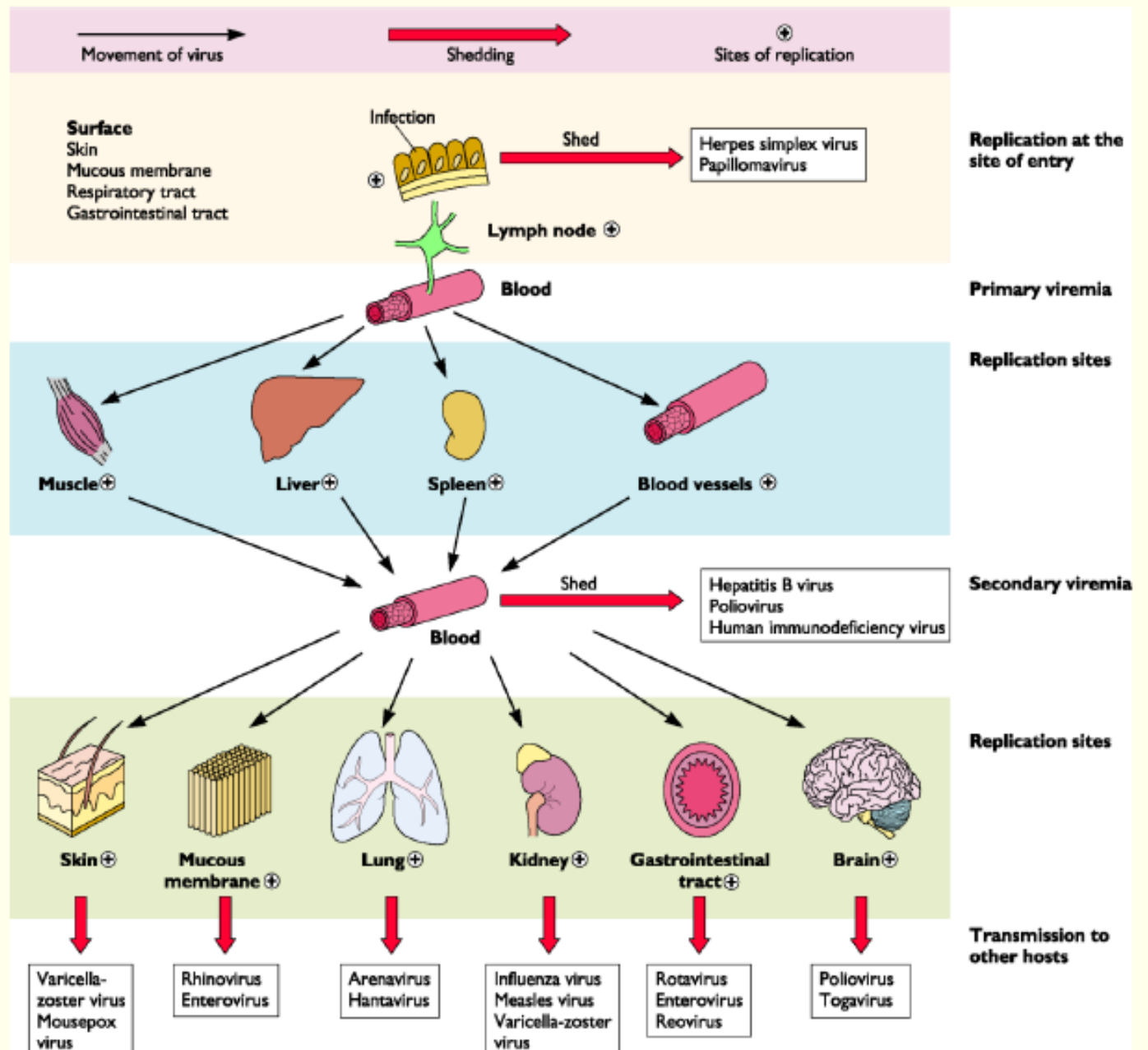


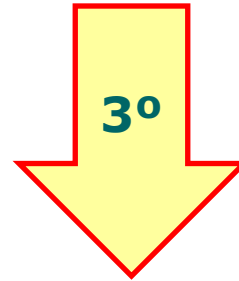
Figura 8.7. Disseminação neural dos alfa herpesvírus animais do epitélio respiratório para os gânglios sensoriais durante a infecção aguda (transporte retrógrado) e do corpo dos neurônios para o epitélio nasal durante a reativação da infecção latente (transporte anterógrado). Durante a infecção aguda (e menos frequentemente durante a reativação), pode ocorrer transporte anterógrado em direção ao SNC, com invasão e replicação viral no encéfalo.

Disseminação viral Resumindo...

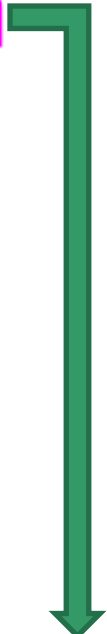
- A infecção pode ser localizada ou sistêmica.
- Sítio primário de replicação - junto à porta de entrada
- Passagem para o sistema linfático.
- Passagem para o sangue - viremia
- Sítio secundário de multiplicação - órgãos alvo ou sistêmica, vários órgãos envolvidos



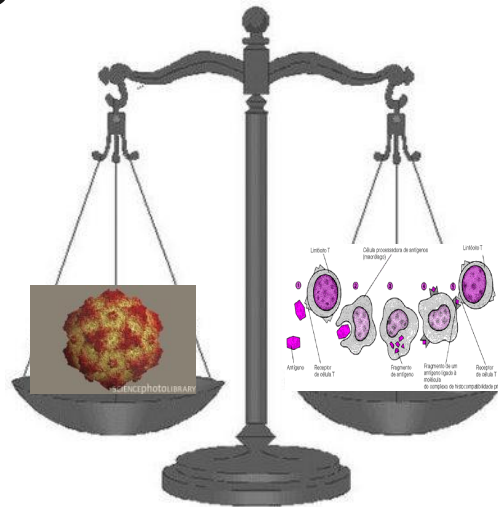
From Flint et al Principles of Virology ASM Press



Penetração ⇒ Disseminação ⇒ Replicação ⇒ Lesão ⇒ Doença

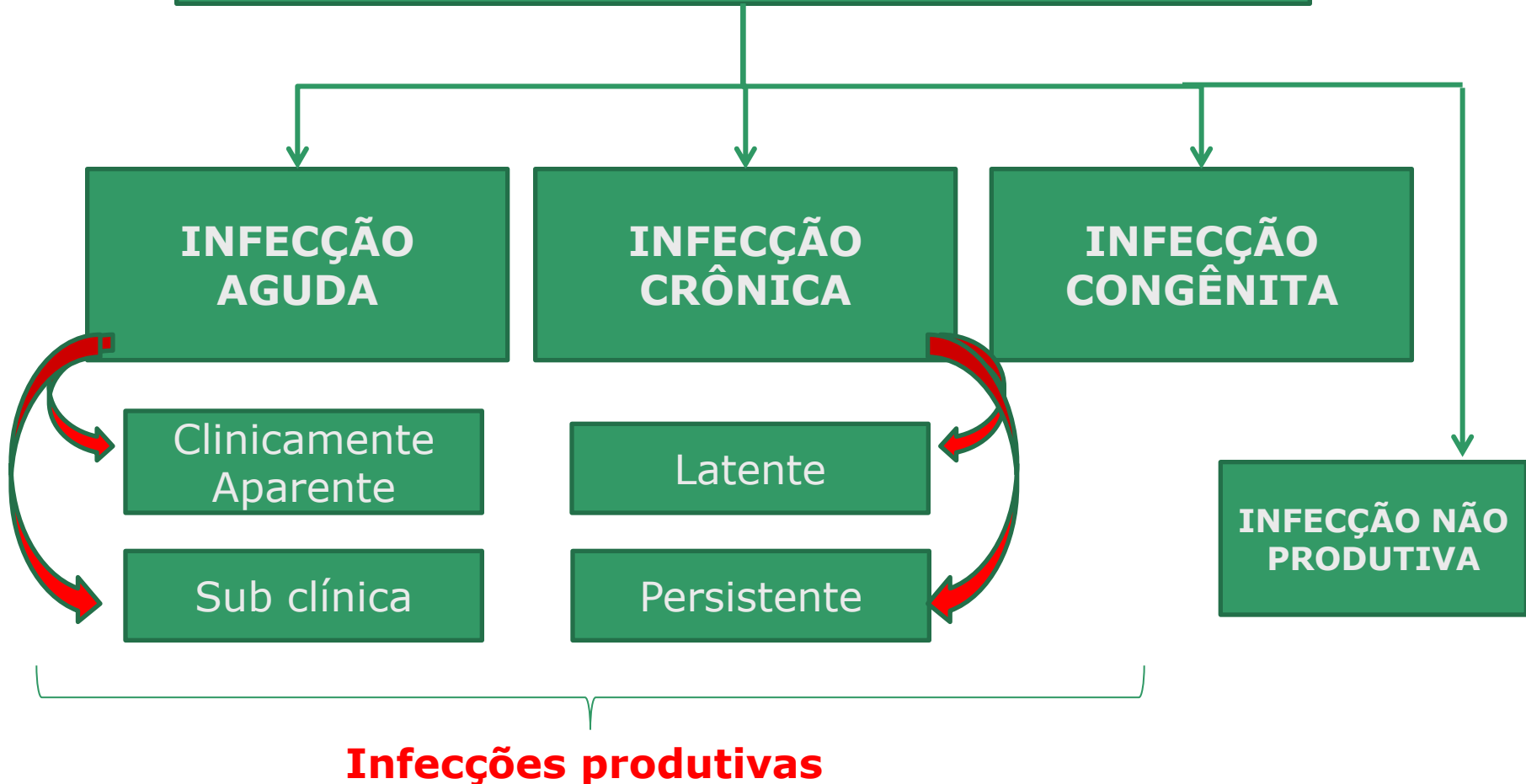


“A sobrevivência dos vírus como espécie depende de infecções sucessivas e contínuas de diferentes indivíduos e/ou de infecções prolongadas no mesmo indivíduo...”



...e depende do balanço entre as estratégias virais para se perpetuar no organismo e dos mecanismos de defesa do hospedeiro para erradicar o agente...”

PADRÕES DE INFECÇÃO



Tipos ou Padrões de Infecção

Tipo de infecção	Sintomas	Replicação do vírus	Resposta Imune	Transmissão	Manifestação da infecção	Exemplo
Aguda (cl clinicamente aparente)	+	+	+	+	doença	Rotavírus (diarréia)
Sub-clínica (Inaparente)	-	+	+	+	assintomática Portador são	picornavirus
Persistente	+ / -	+	±	+	Não elimina o vírus do organismo	Retrovírus
Latente	- / +	- / +	++	- / +	recorrência	Herpesvírus
Congênita	+	+	-	+	Morte fetal, aborto,	Parvovírus

INFECÇÃO AGUDA



- Replicação viral
- Manifestações clínicas

“Rápida replicação e produção de progênie viral, e rápida erradicação do agente”

✓ SUBCLÍNICAS à MANIFESTAÇÕES CLÍNICO-PATOLÓGICAS

INFECÇÃO CRÔNICA

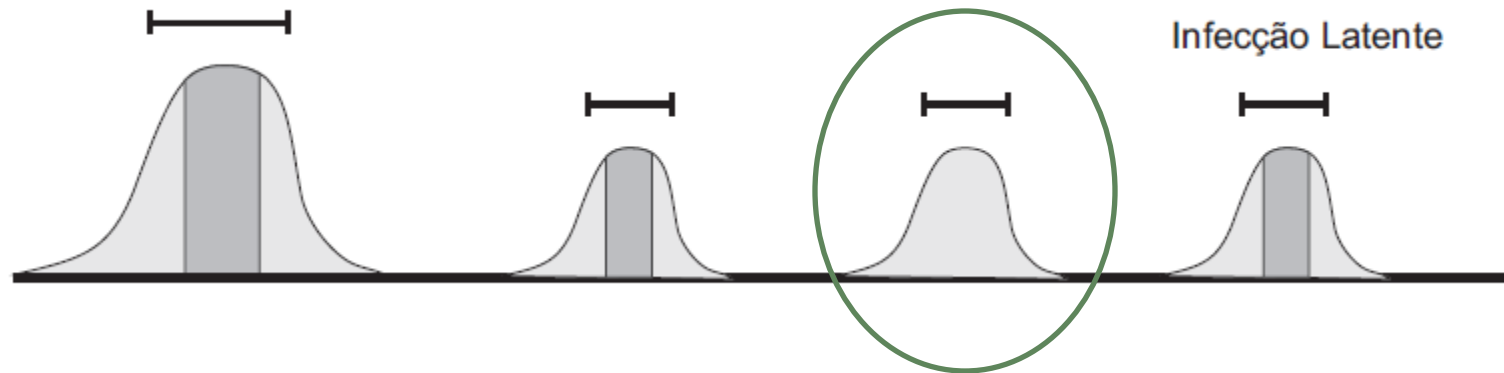
- Persistência do agente no hospedeiro por longos períodos, **muitas vezes pelo resto da vida**
- Hospedeiro: Sistema Imune **incapaz** de erradicar o vírus
Agente: Persistência por **estratégias** evolutivas
- Os **níveis** de replicação e excreção viral nas infecções crônicas são **muito** mais **baixos** do que nas infecções agudas (detecção)

Tipos de infecções e Fatores:

- ✓ Biologia do agente
- ✓ Dinâmica da replicação viral (ausência ou presença de replicação ativa) – LATENTE OU PERSISTENTE
- ✓ Duração

infecções *latentes*

**REPLICAÇÃO ESPORÁDICA
HORAS OU DIAS!!!**



- Replicação viral
- Manifestações clínicas

- Longos períodos de absoluta ausência de replicação viral intercaladas com episódios esporádicos de reativação, replicação e excreção viral.
- Escape à vigilância imunológica.
- Genoma viral em forma de epissomo.
- Reativação por estresse ou corticóides endógenos
- Reativação permite a perpetuação

Infecção Persistente

- ✓ Coexistência do agente com a resposta imune após a fase aguda
- ✓ Controle parcial da infecção
- ✓ Genoma integrado à célula
- ✓ Retrovírus (HIV)
- ✓ Acomete todos os indivíduos



- Replicação viral
- Manifestações clínicas

- Níveis de replicação baixos

-Em outras, a replicação e excreção viral ocorrem de forma contínua e em níveis significativos.

as infecções apresentam períodos:

de incubação: início da infecção ↔ 1ºs sintomas

(maioria das infecções: 2 - 10 dias)

prodromico: sintomas clínicos inespecíficos (febre, mal estar, dor de cabeça)

Período da Doença: sintomas característicos

de infecciosidade: excreção do vírus

Período da Convalescença: recuperação do indivíduo

4º

Penetração ⇒ Disseminação ⇒ Replicação ⇒ Lesão ⇒ Doença

- Secreções Respiratórias
- Fezes
- Pele
- Trato Genitourinario
- Leite Materno
- Sangue

Excreção e
Transmissão
viral



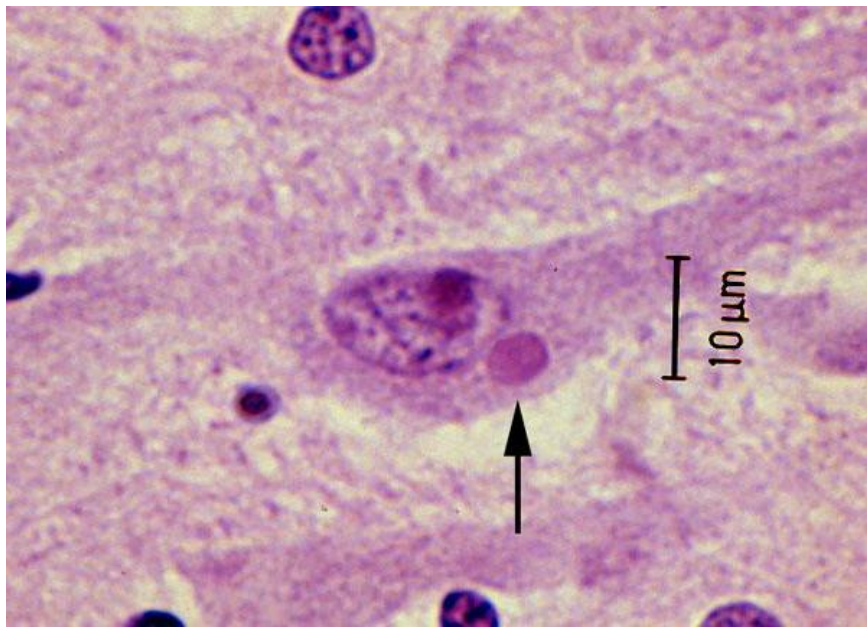
Danos celulares ou teciduais causados por vírus

- Lise celular
- Apoptose
- Bloqueio da síntese de proteínas celulares, do transporte pelas membranas
- Despolimerização do citoesqueleto
- Formação de sincícios
- Interrupção do ciclo mitótico
- Transformação celular - proliferação celular

Interações dos vírus com as células

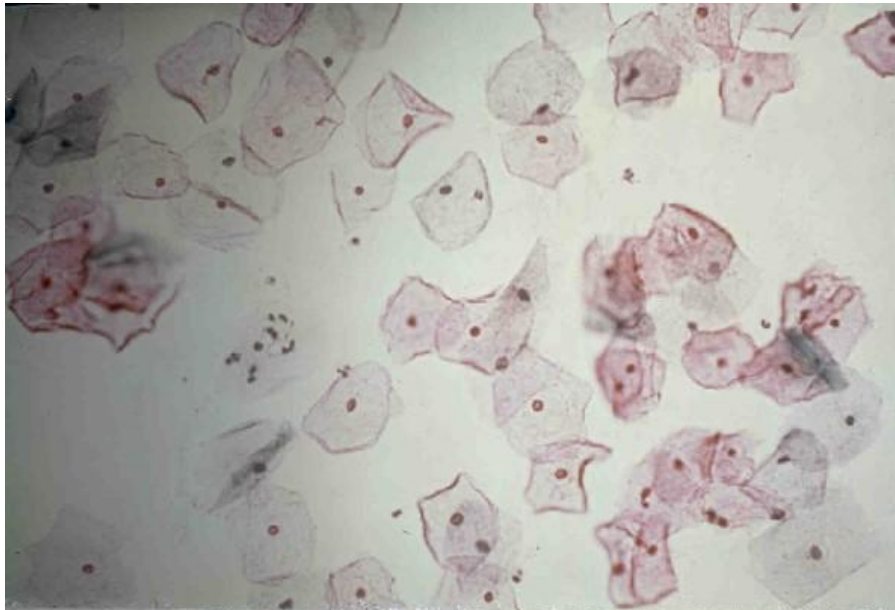
Efeito Citopático



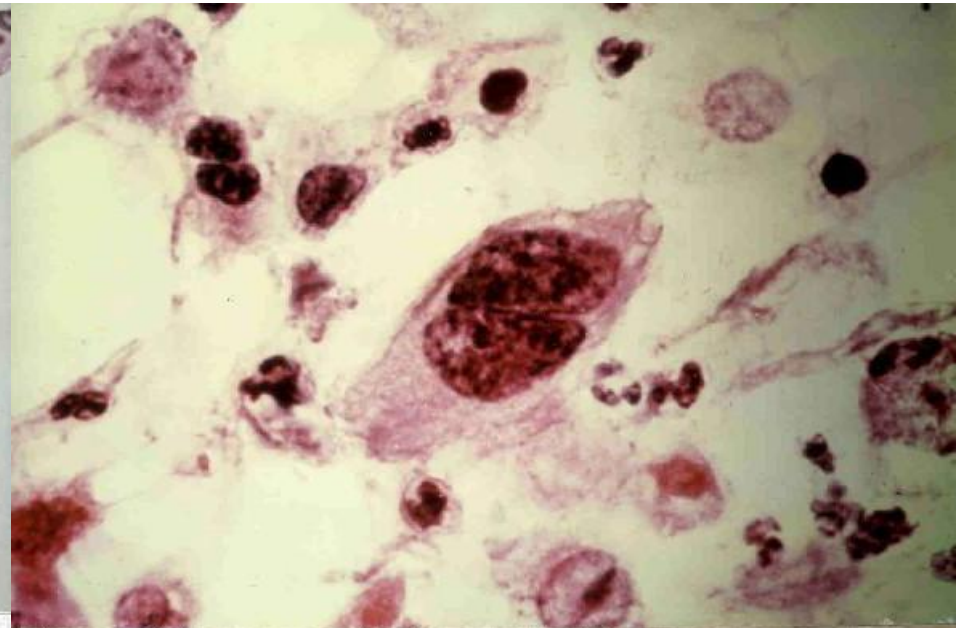


INCLUSÕES CELULARES
Acúmulo de Proteínas e
Ácidos Nucleicos Virais

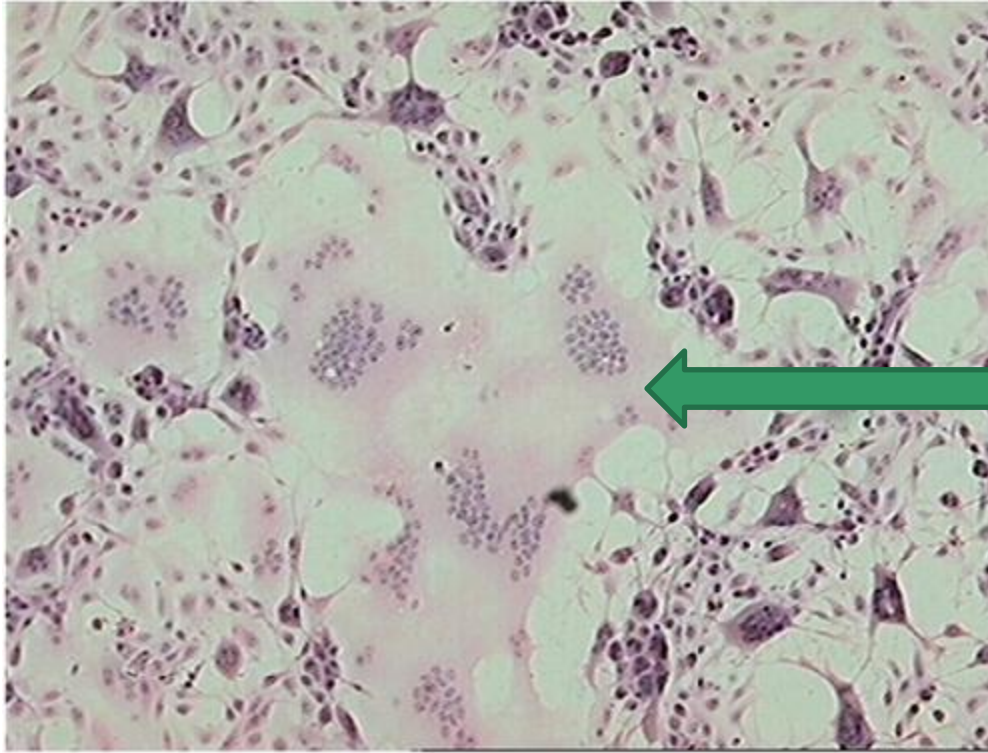
TRANSFORMAÇÃO CELULAR



NORMAL



CANCER

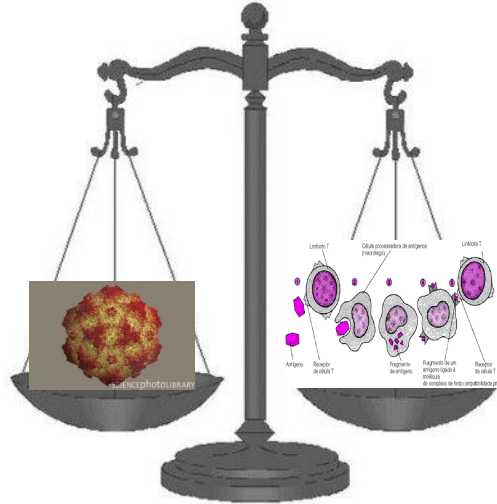


EFEITO CITOPÁTICO
Formação de Sincícios

IMUNOPATOLOGIAS

✓ Lesões que a resposta imunológica pode produzir no hospedeiro

1. Deposição de imunocomplexos
2. Autoimunidade
3. Imunopatologia Mediada por Linfócitos
T Citotóxicos
4. Imunosupressão



...e depende do balanço entre as estratégias virais para se perpetuar no organismo e dos **mecanismos de defesa do hospedeiro para erradicar o agente...**"



Resposta Imunológica do Hospedeiro

Resposta imune inata x adaptativa

Imunidade Inata ou Natural

Imediata e rápida

Especificidade restrita

Não há memória imunológica



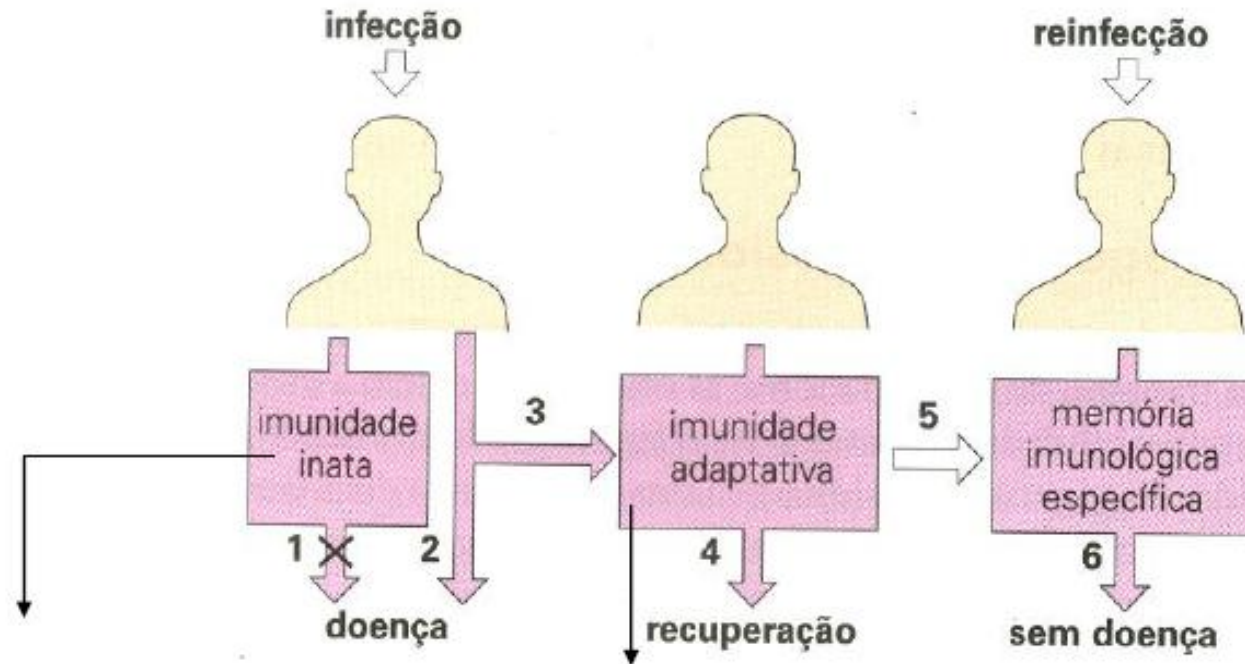
Imunidade Adaptativa

Lenta

Altamente específica

Há memória imunológica

Dinâmica da resposta imune

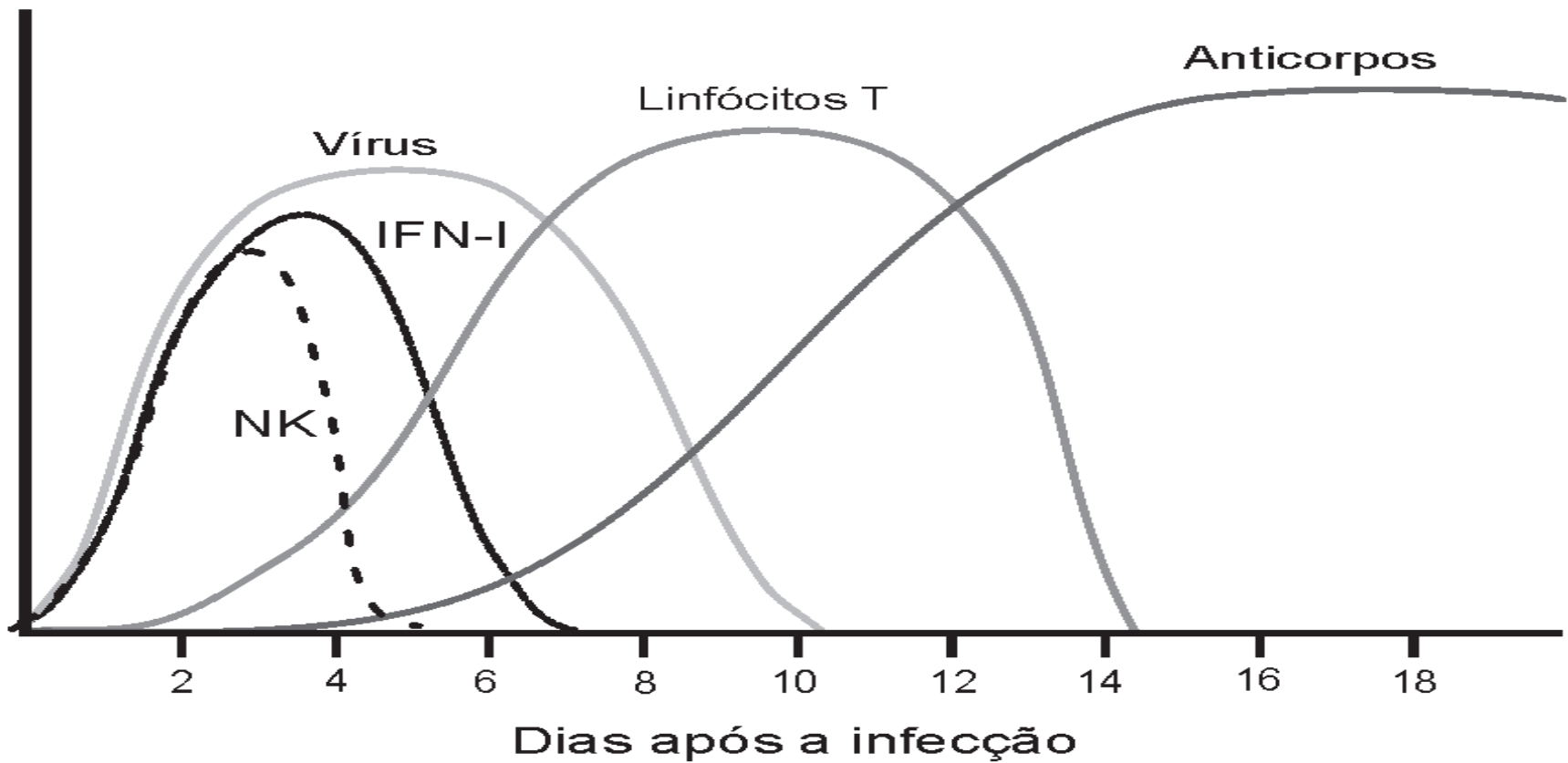


- Barreiras inespecíficas
- Interferon tipo 1 (alfa e beta)
- Sistema complemento
- Células NK (Natural Killer)
- Células dendríticas (DCs)
- Resposta celular: linfócitos T CD4 (helper) e CD8 (citotóxicos)
- Resposta humoral: anticorpos produzidos por linfócitos B

SEQUÊNCIA DE EVENTOS IMUNOLÓGICOS APÓS INFECÇÃO VIRAL

Resposta adquirida

Resposta natural



Resposta imune Inata (natural ou inespecífica)

❖ MEDIADA POR CÉLULAS E MOLÉCULAS

Barreiras prévias: Pele, pêlos, muco, Enzimas, baixo pH, epitélio ciliado

Características:

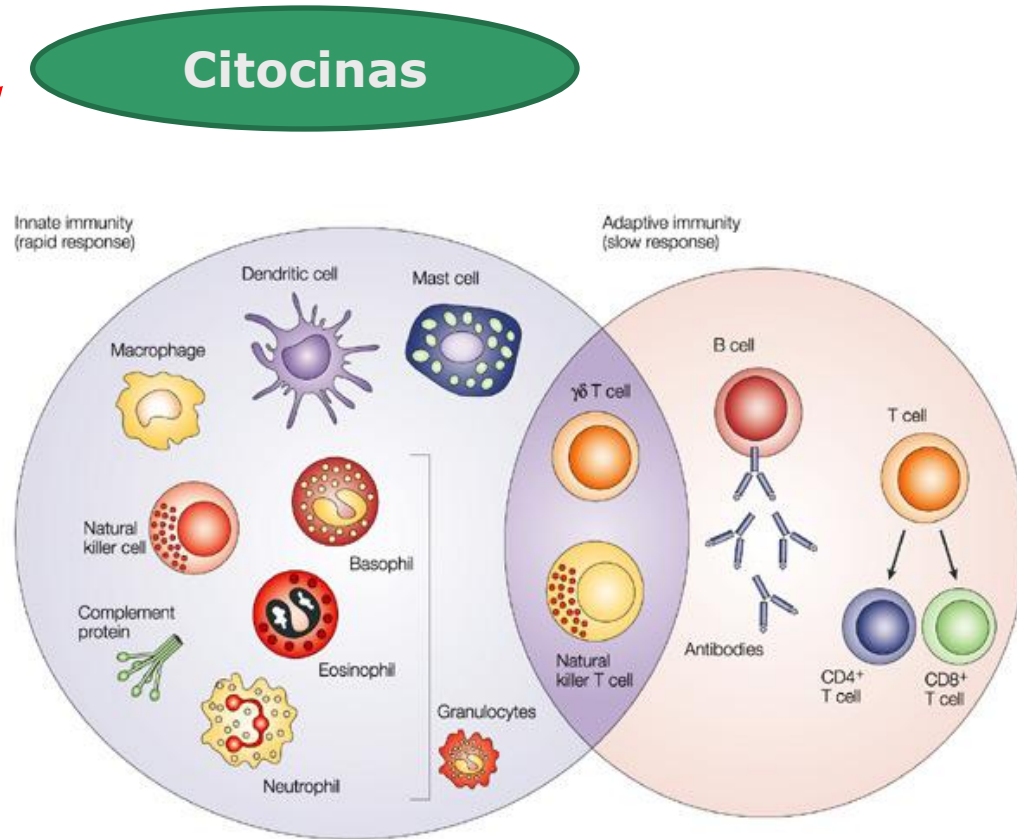
- atua imediatamente após o contato com o agente;
- **não discrimina** diferentes tipos de antígenos;
- atua com intensidade relativamente constante e **não possui memória**.



Resposta imune Inata (natural ou inespecífica)

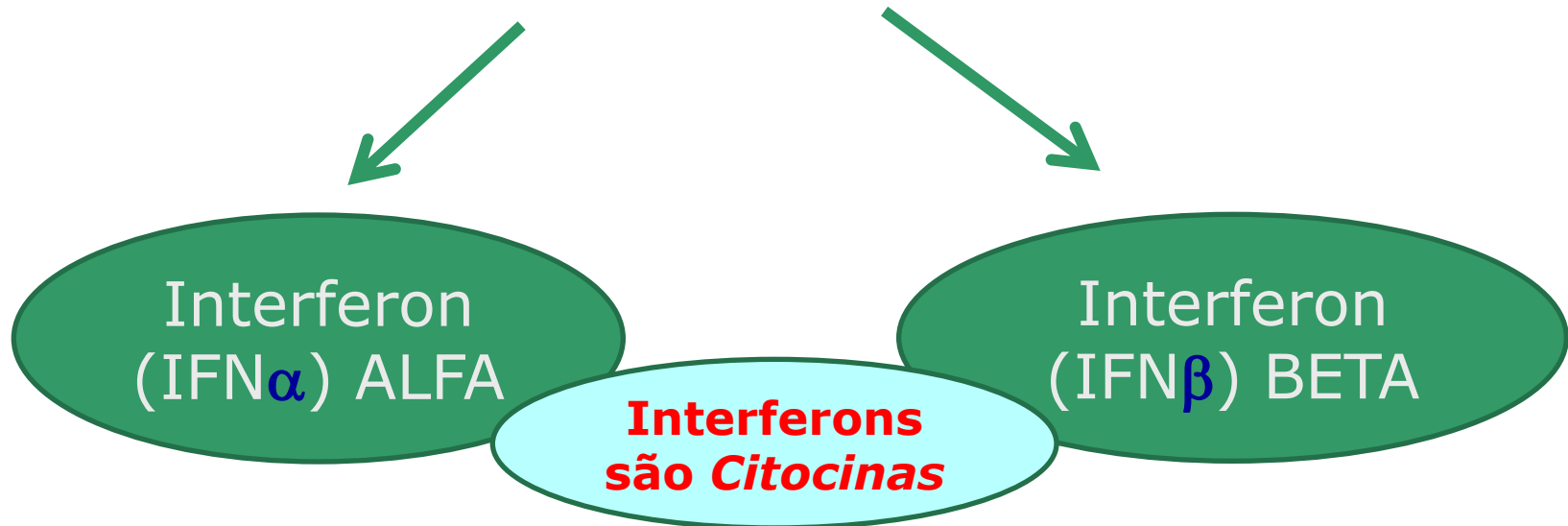
Componentes:

- Interferon tipo 1 (IFN-I)
- Sistema complemento
- Células:
 - Células dendríticas (DCs)
 - Macrófagos
 - Células NK (*natural killer*)



Interferon – moléculas que “interferem”

- ✓ *Interferons são glicoproteínas secretadas por células nucleadas infectadas*
- ✓ *A síntese de interferon é induzida por **RNA dupla fita**, que é gerado durante a infecção.*
- ✓ *Os interferons ligam em receptores de superfície em outras células, convertendo-as para um **estado antiviral** que impede a replicação de uma grande variedade de RNA e DNA virais*

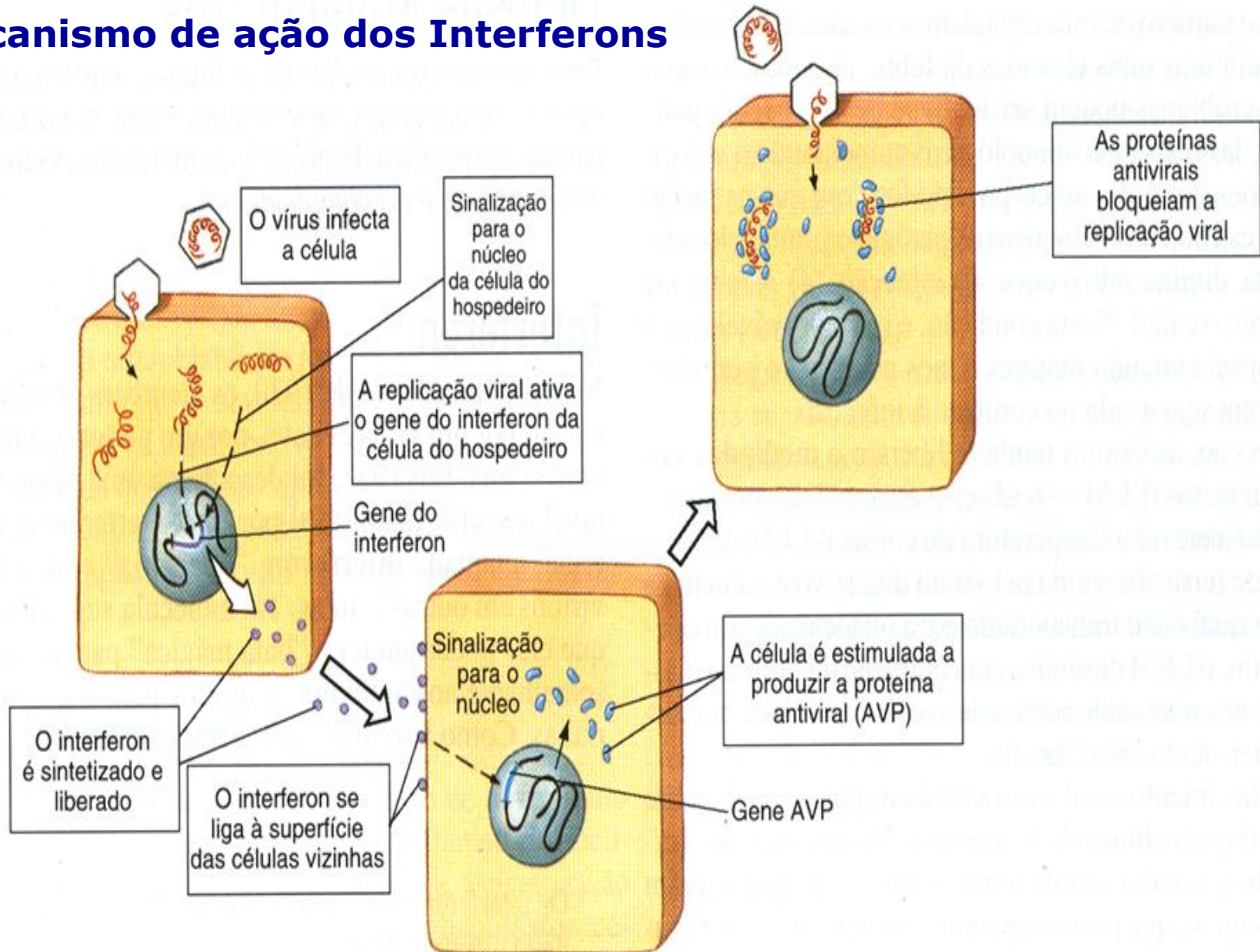


INTERFERONS

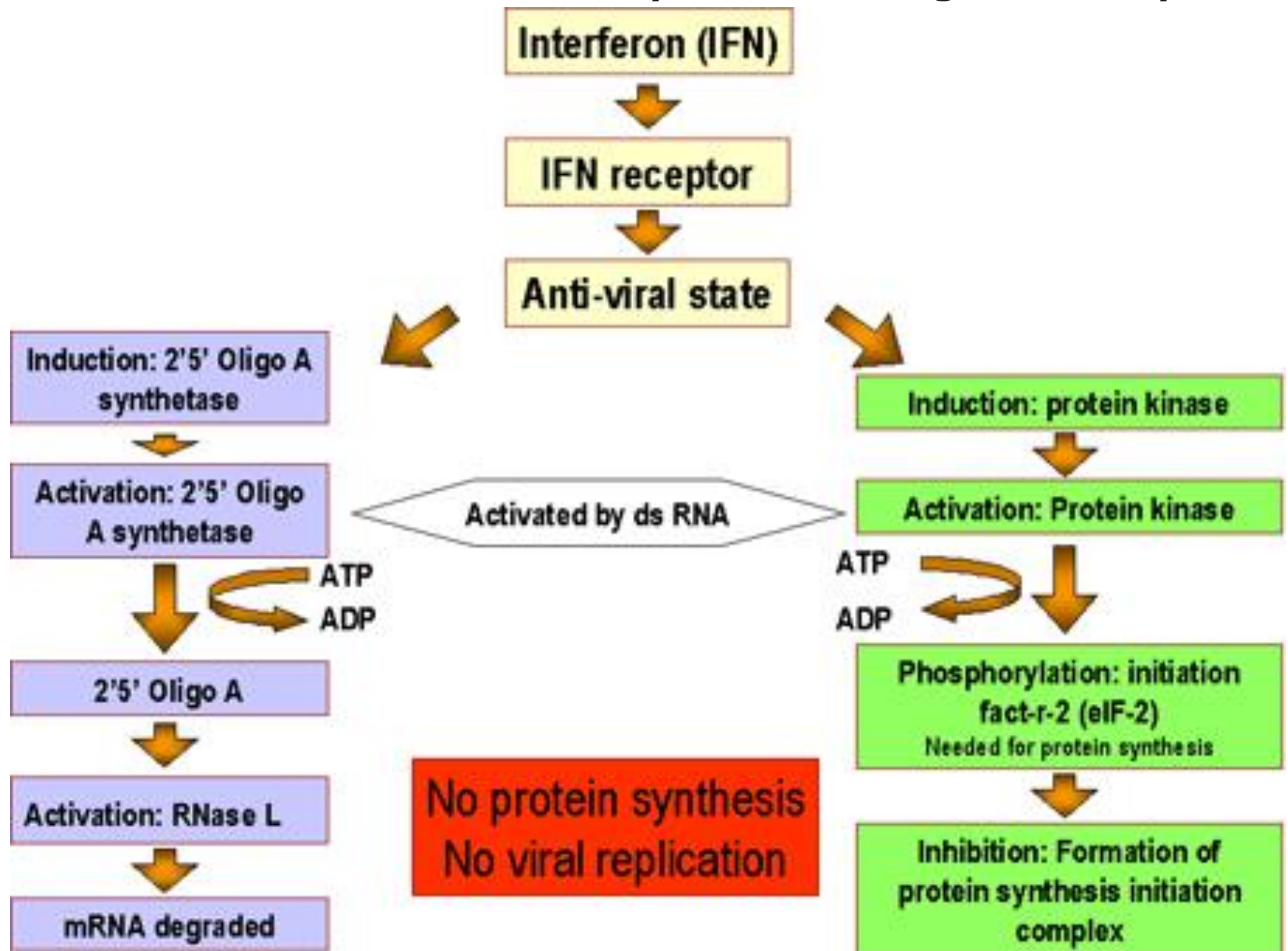
Propriedades dos Interferons (IFN):

	Tipo I		Tipo II
	alfa (α)	beta (β)	gama (γ)
Estrutura	Proteína	Glicoproteína	Glicoproteína
Produzido por	Células infectadas	Células infectadas	Linfócitos T Células NK
Agente indutor	Vírus	Vírus	Vírus e outros antígenos
Principal função	Estabelecer o estado antiviral		Modular o sistema imune
	Imunidade inata		Imunidade adquirida

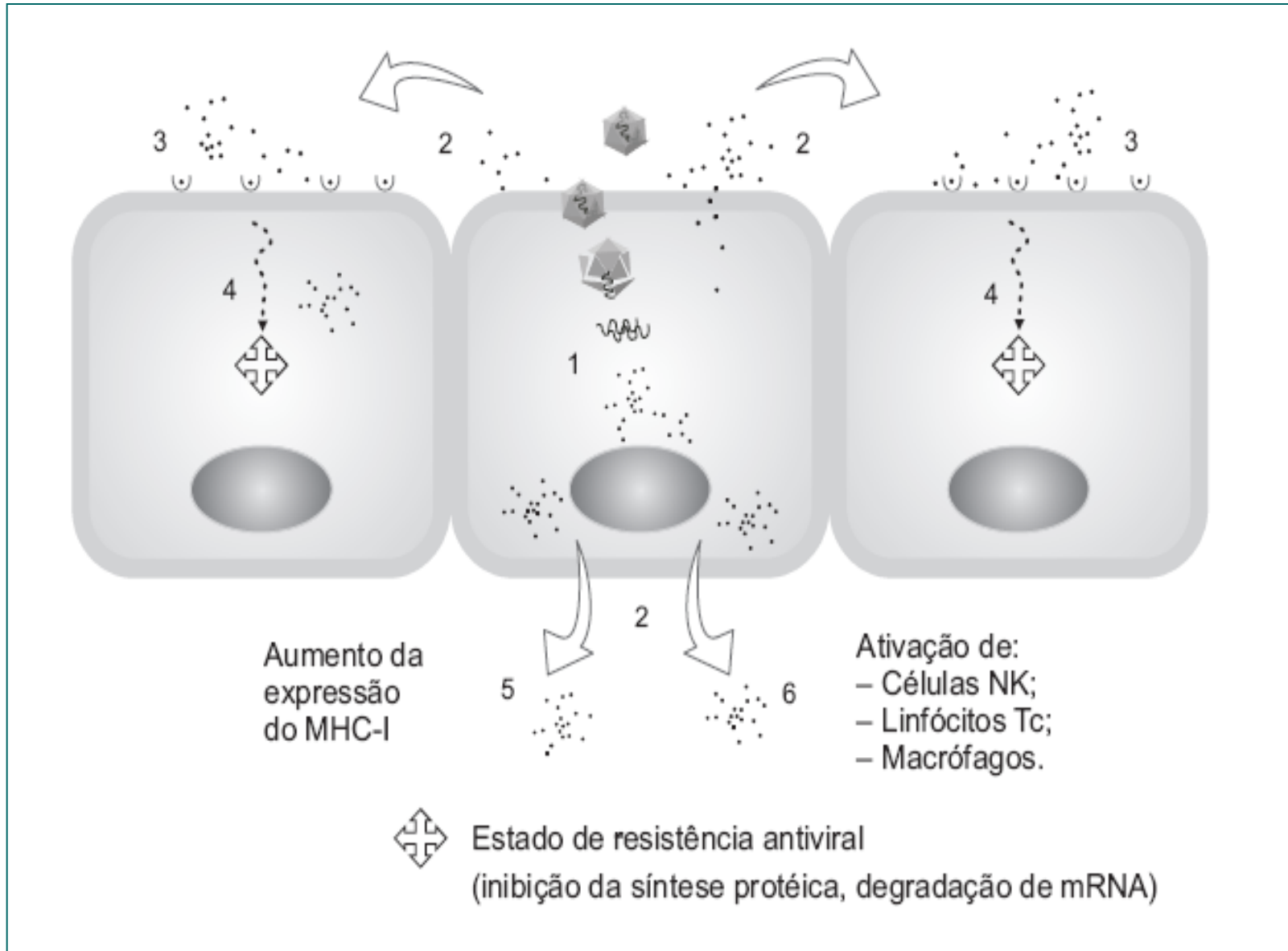
Mecanismo de ação dos Interferons



Resposta Imunológica do Hospedeiro

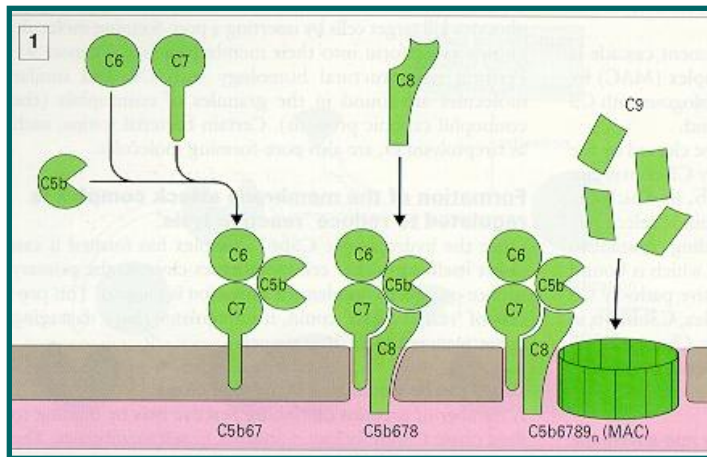


Outras ações do IFN-1

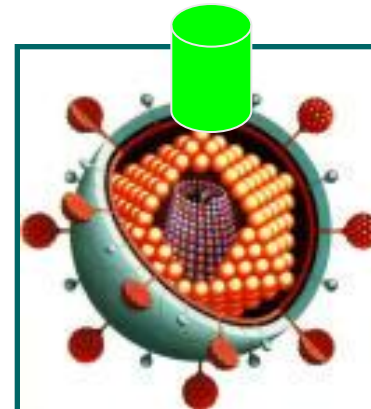
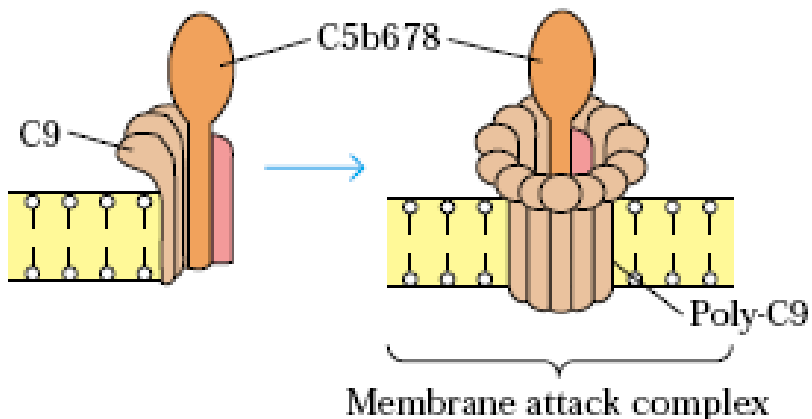


Sistema Complemento

- ❑ Destruição do agente viral
- ❑ **OPSONIZAÇÃO** do vírus para o reconhecimento e englobamento pelas células fagocíticas
- ❑ Indução da resposta inflamatória



C5b associado ao vírus pode iniciar uma nova sequência de reações que resulta na participação de outros componentes do complemento e na formação do complexo de ataque à membrana (MAC) ⇒ MAC cria poros no envelope lipídico ⇒ lise do vírus ou de células infectadas



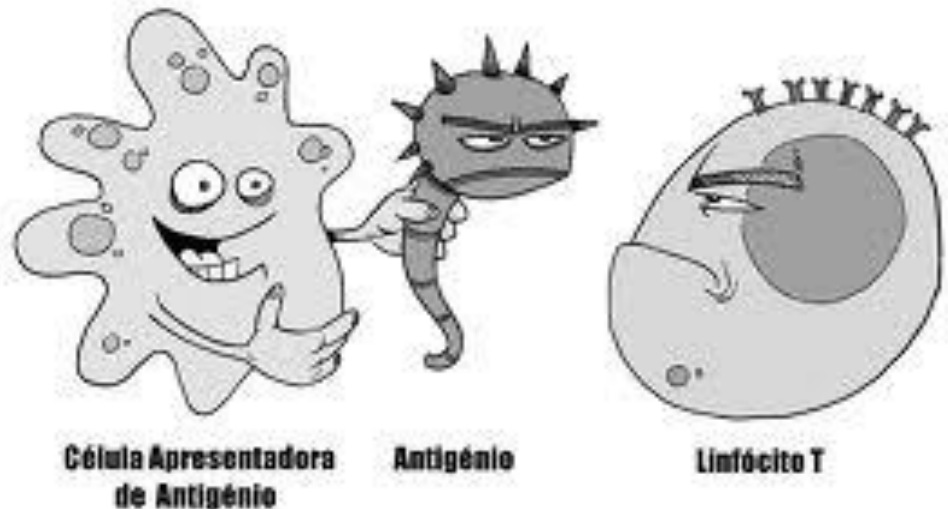
CÉLULAS da Imunidade Inata (1ª. linha de defesa)

1) MACRÓFAGOS, MONÓCITOS:

- liberação de **citocinas**: Interleucinas (IL-1, IL-6 e IL-8); Fator de Necrose Tumoral (TNF- α)
- produção de **óxido nítrico** (NO) **inibe** a replicação intracelular de alguns vírus
- podem apresentar antígenos para Linfócitos T

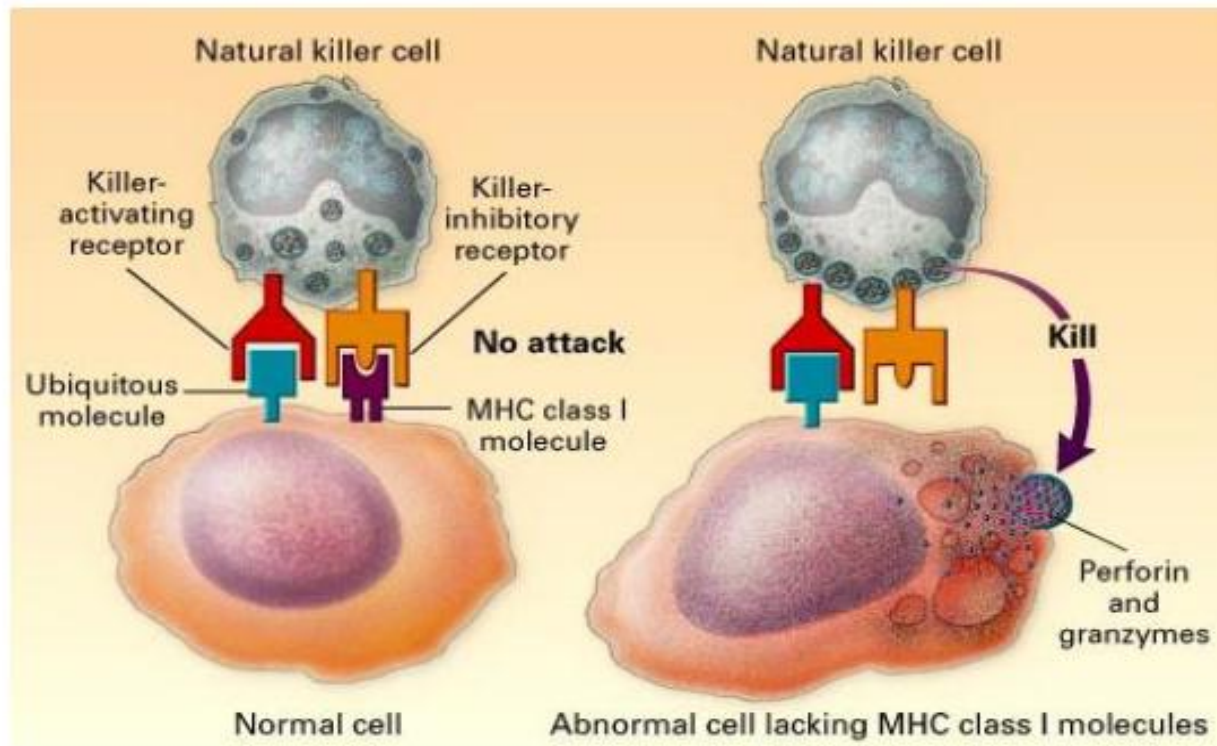
2) Células *Natural Killer* (NK):

3) Células Dendríticas (DC):

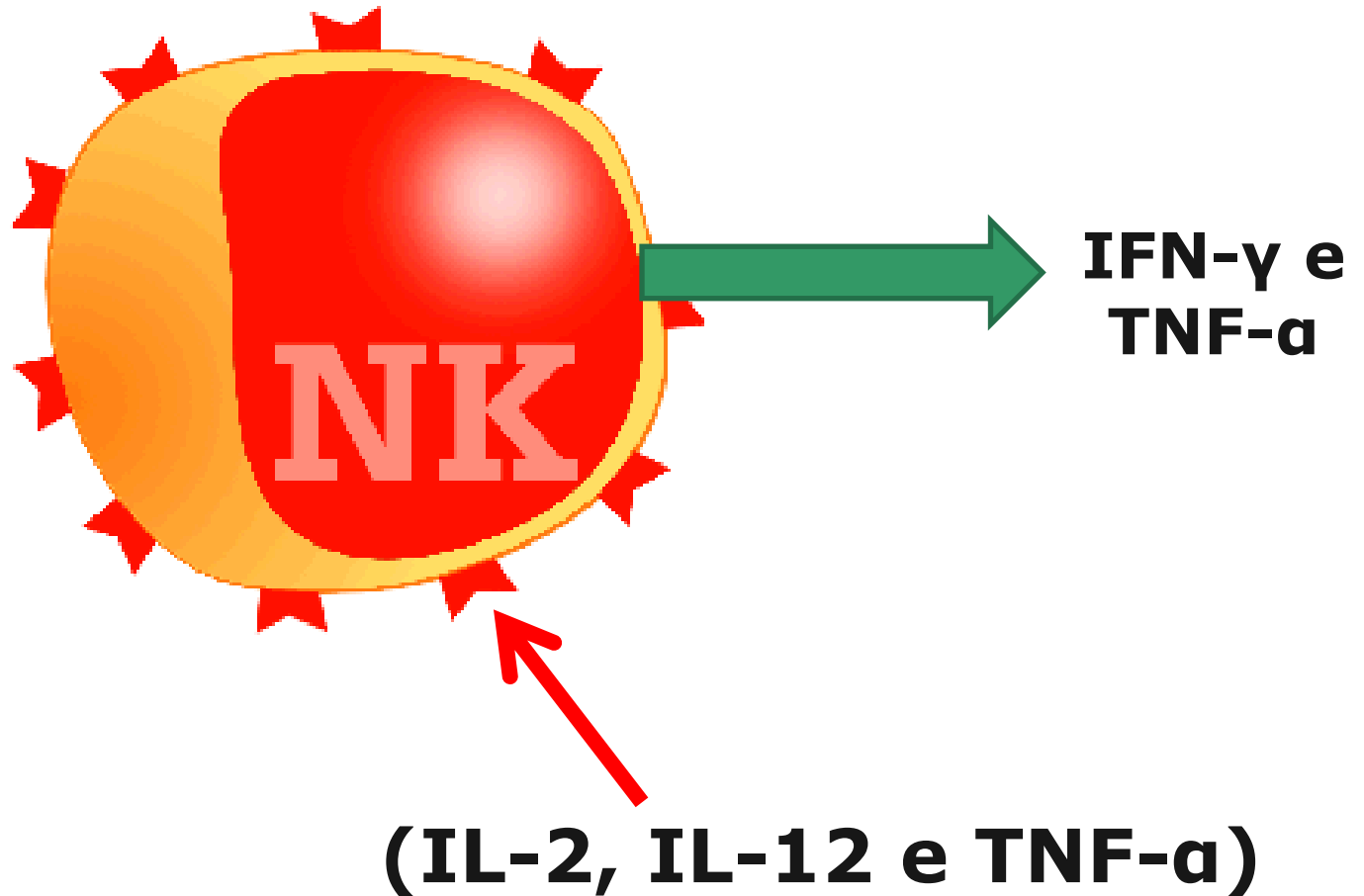


Células *natural killer* (NK)

- Matam as células infectadas por vírus: a lise é independente do reconhecimento de antígenos.
- Reconhecem a baixa expressão de MHC I em células infectadas
- atividade citotóxica: liberam grânulos que contém granzimas e perforinas, que induzem a apoptose da célula alvo



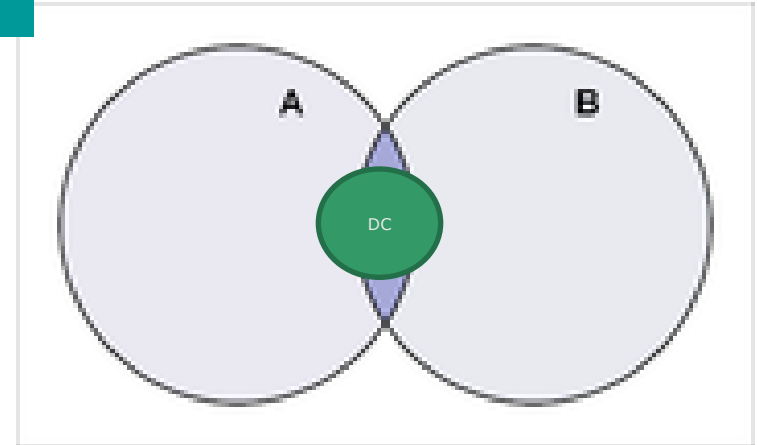
Além disso, produzem citocinas e possuem receptores para citocinas....



Células dendríticas (DCs)

A interseção.....são os Vigilantes!!!!

São células mononucleares que estão nos tecidos periféricos (pele, Trato respiratório e digestivo) onde **capturam, fagocitam antígenos** e dirigem-se a órgãos linfóides secundários onde **apresentam** para linfócitos B e T.



DCs Mielóides

Se originam da medula óssea

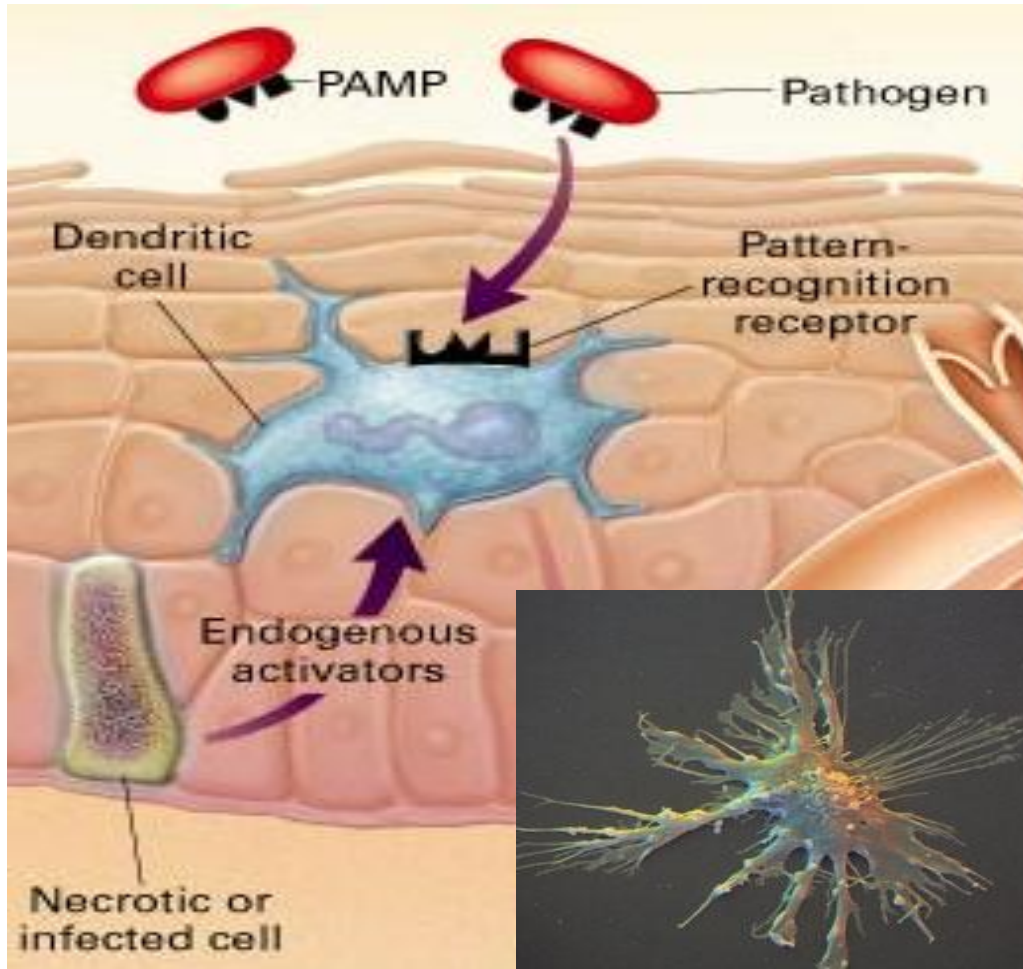
- ✓ Presentes em todos os tecidos exceto cérebro, olhos e testículos
- ✓ Abundantes em Linfonodos, pele e mucosas (locais frequentes de penetração)

DCs Plasmocitóides

Se originam dos progenitores linfóides

- ✓ Abundantes em órgãos linfóides

Células dendríticas (DC):



As Dcs reconhecem estruturas moleculares compartilhadas por diferentes agentes infecciosos e que são denominadas de padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs)

Reconhecidos por Receptores de PAMPs

**Receptores de
PAMPs = PRRs**

PAMP Recognizing Receptors

**RNA Helicases:
reconhecem
RNA viral dupla
fita**

**Proteína -Cinase
R= reconhecem
RNA viral fita
dupla**

**Receptores tipo Toll
(*Toll-like*)=
reconhecem RNA viral
fita simples e dupla;
DNA viral fita simples
e dupla e proteínas do
envelope**

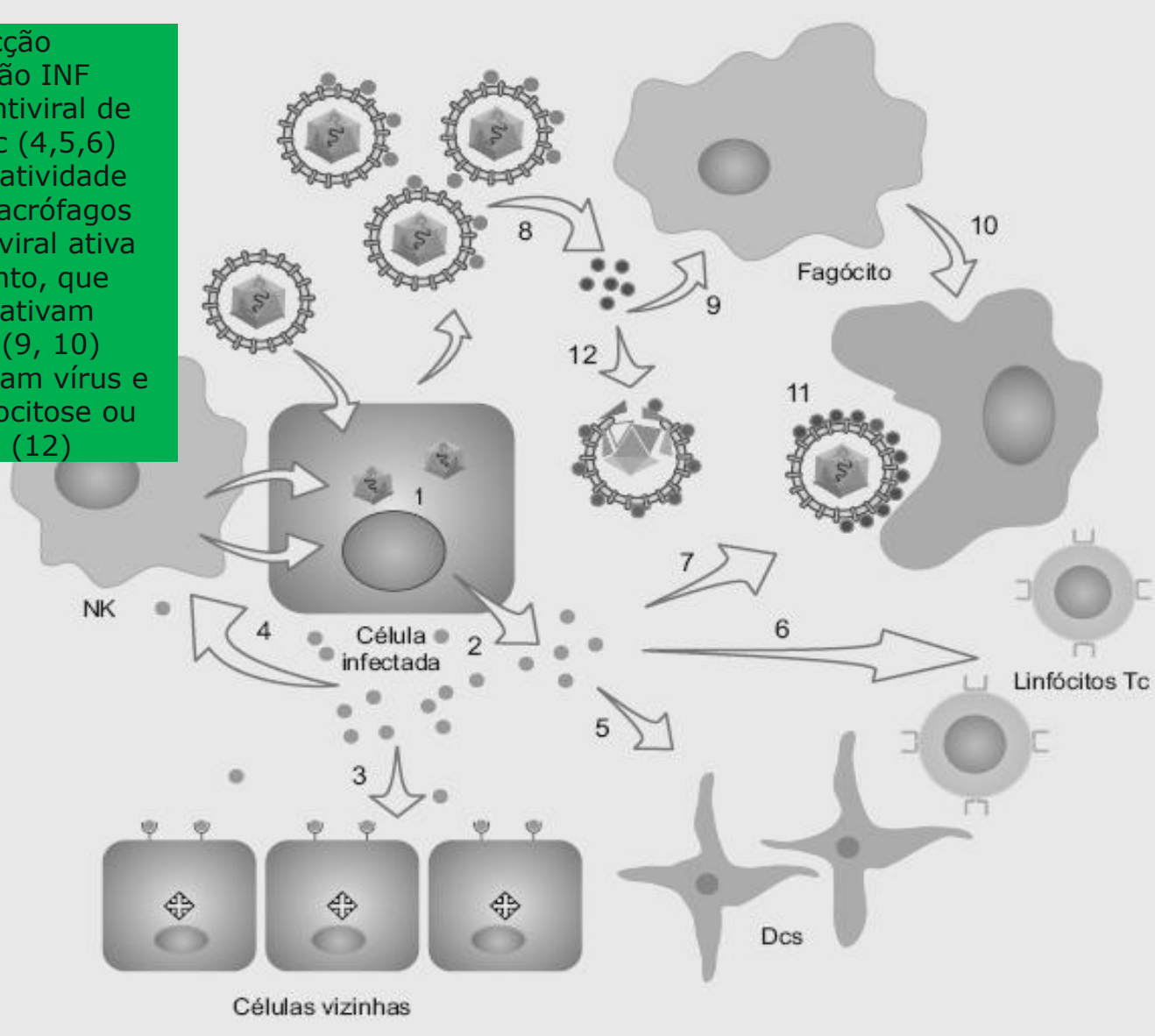
**Receptores tipo
lectina=
reconhecem
carboidratos
específicos de vírus**

Intracelular

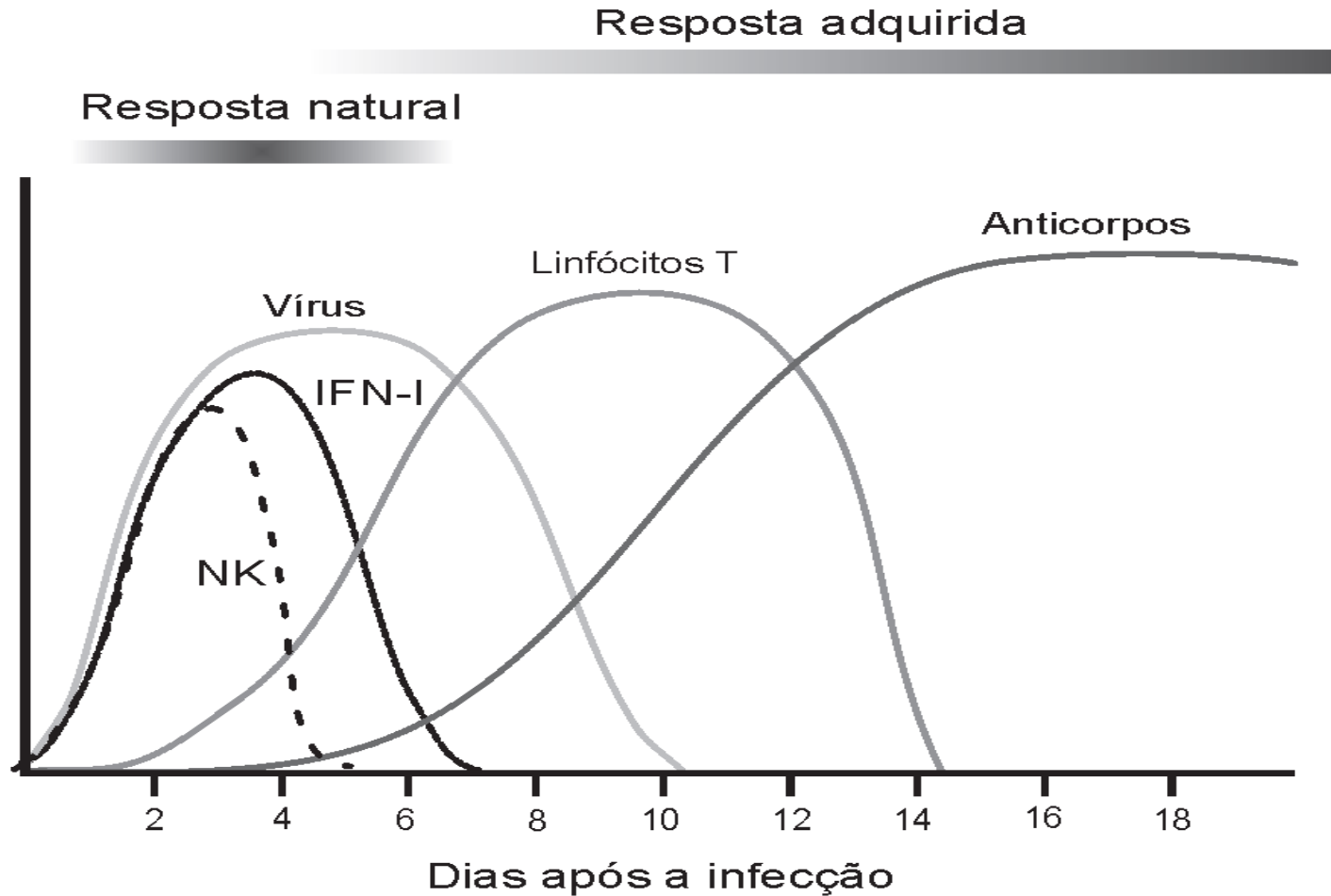
Transmembrana

Mecanismos efetores associados com a resposta imune inata

- 1- infecção
- 2- secreção INF
- 3- Estado Antiviral de NK, DC e Tc (4,5,6)
- 7- estimula atividade fagocítica macrófagos
- 8- presença viral ativa complemento, que atraem e ativam fagócitos (9, 10)
- 11- e opsonizam vírus e facilitam fagocitose ou lise viral (12)



**RESPOSTA INATA CONTROLA A INFEÇÃO
ATÉ A RESPOSTA ESPECÍFICA SER INDUZIDA**



Resposta imune adquirida



HUMORAL e CELULAR



Estimulação direta ou indireta dos linfócitos T e B

- ✓ *especificidade* (cada célula reconhece apenas um determinante antigênico)
- ✓ *diversidade* (capacidade de reconhecer uma grande variedade de antígenos)
- ✓ *memória imunológica* (capacidade de produzir uma resposta qualitativa e quantitativamente diferente em exposições subsequentes a um determinado antígeno)

Resposta imune celular

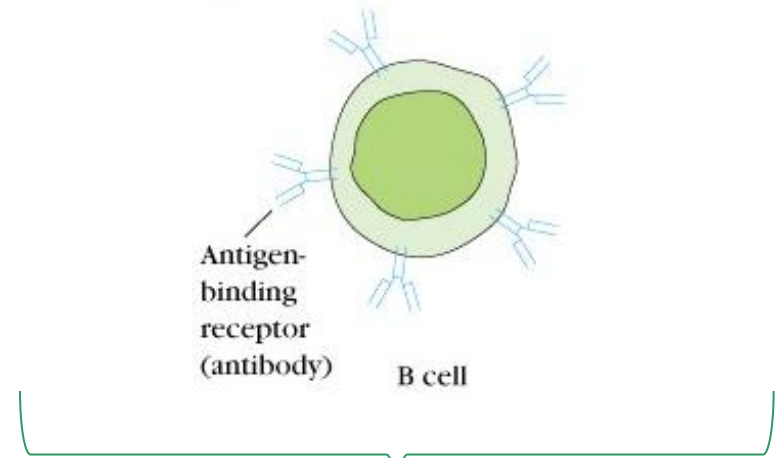
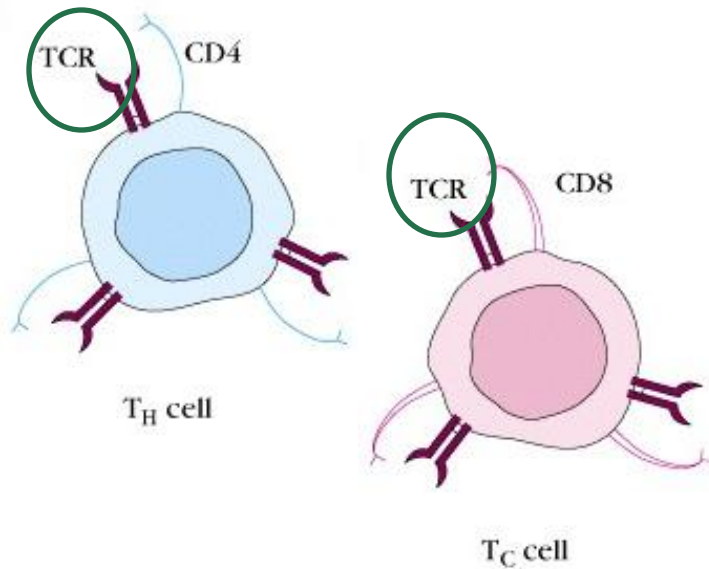
x

Resposta imune humoral



Linfócitos T auxiliares CD4+ (T helper ou Th) e **Linfócitos T citotóxicos CD8+** (Tc)

Plasmócitos (linfócitos B) produtores de anticorpos



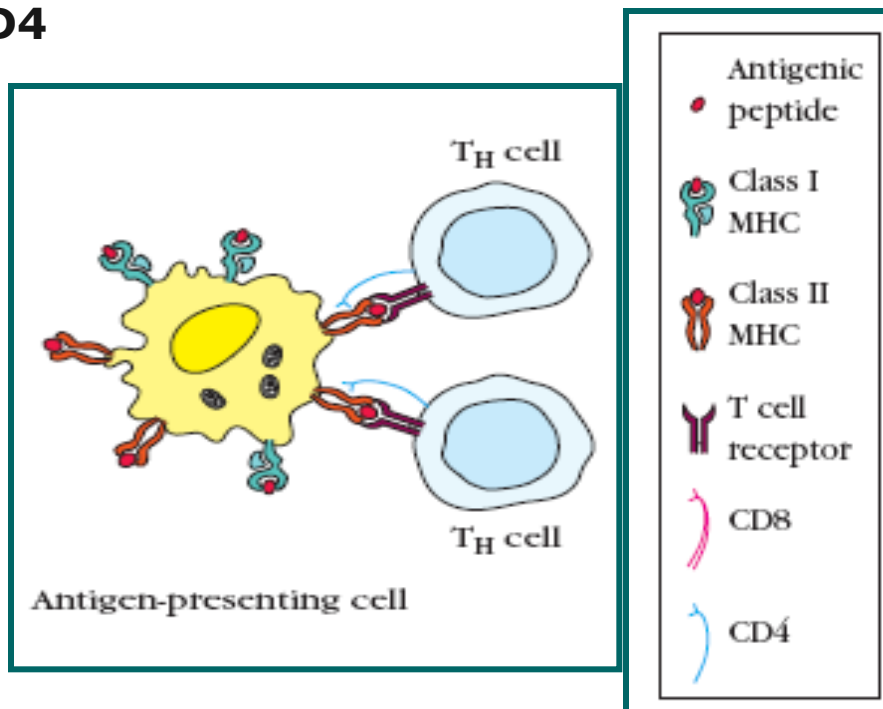
Reconhecem Antígenos de origem e processamento diferentes

Reconhecem antígenos solúveis

Função dos Linfócitos T Auxiliares (Th)

(a) Antígenos, que foram processados após fagocitose, devem ser apresentados juntamente com moléculas de MHC-II por células apresentadoras antígenos (APCs);

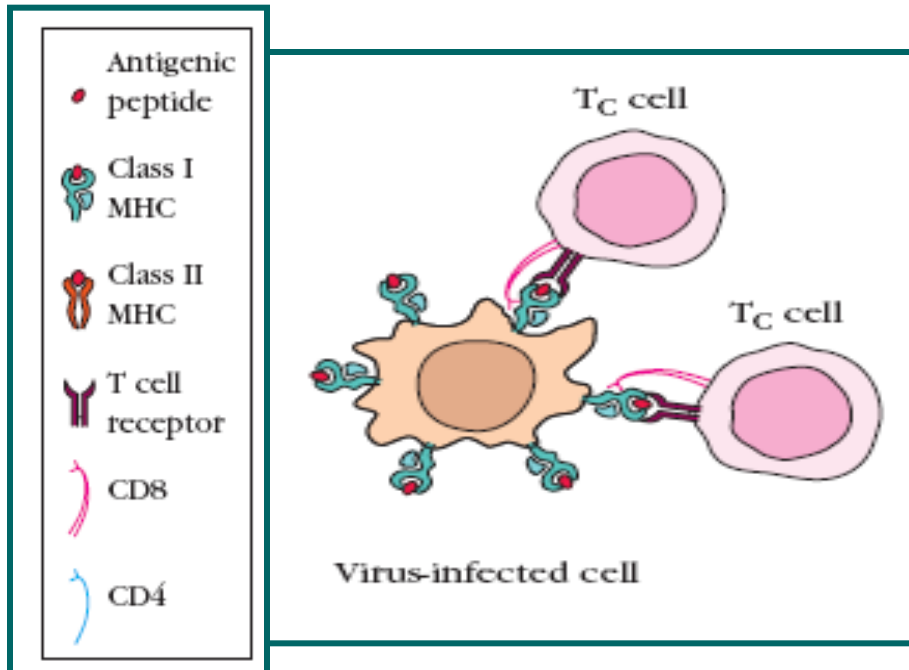
(b) Linf Th reconhecem antígenos pelos receptores de membrana (TCRs) juntamente com a molécula acessória CD4. Reconhecimento dos ANTÍGENOS+MHC-II pelo TCR+CD4 resulta na ativação dos linfócitos T CD4



Linfócitos Th ativados produzem citocinas e assim estimulam linfócitos B = proliferação de LB = secreção de anticorpos e produção de células de memória

Função dos Linfócitos T Citotóxicos (Tc)

- (a) Proteínas virais, geradas durante o ciclo replicativo viral, são conjugadas com moléculas do MHC-I. Os complexos MHC-I+ Proteínas virais são transportados até a superfície celular, onde ficam expostos
- (b) Linf Tc reconhecem antígenos pelos receptores de membrana (TCRs) juntamente com a molécula acessória CD8. Reconhecimento dos peptídeos+MHC-I pelo TCR+CD8 resulta na ativação dos linfócitos T CD8



Linfócitos Tc ativados saem dos linfonodos e circulam pelo organismo atrás de PEPTÍDEOS+MHC-I=destruição de células infectadas de forma mais específica

Importância dos linfócitos Tc (TCD8+) na imunidade antiviral

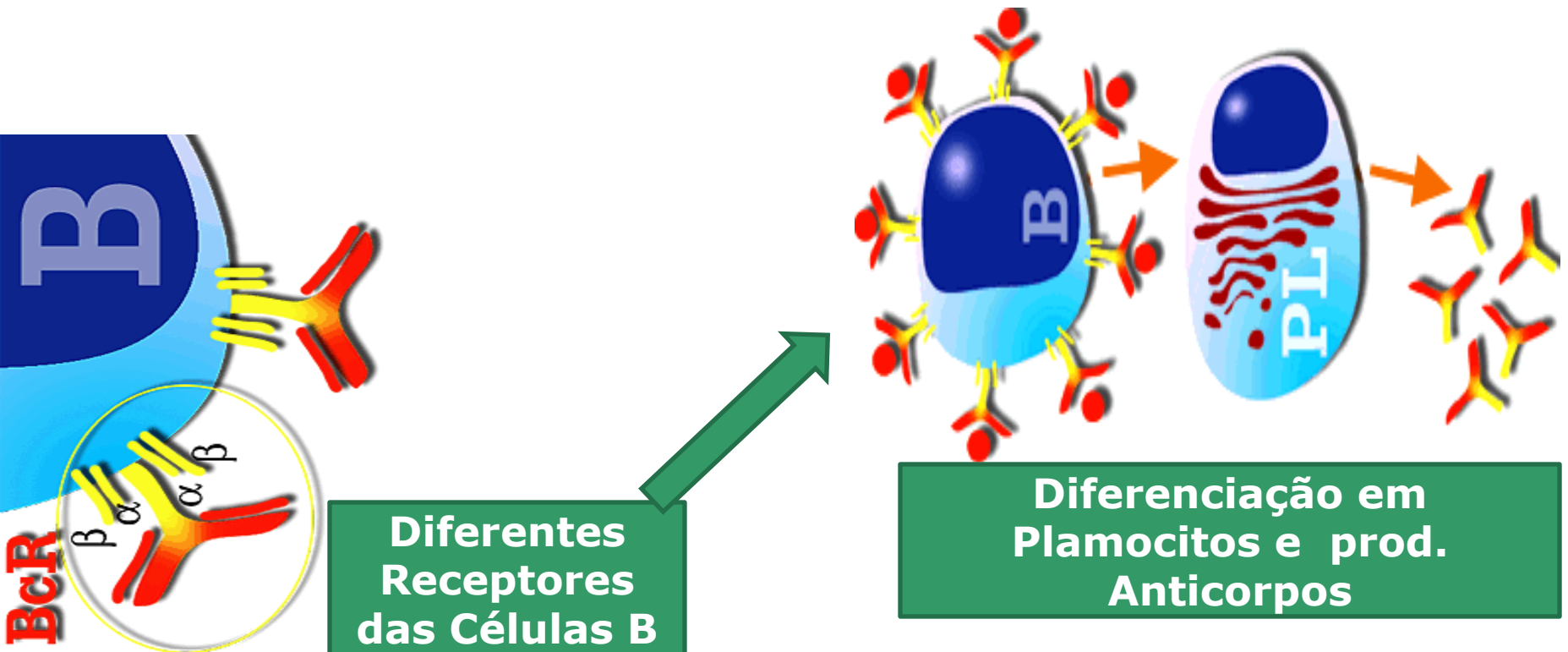
O processamento e apresentação de proteínas virais aos linfócitos Tc em fases iniciais da infecção permite ao hospedeiro identificar e destruir as células infectadas antes do início da produção da progênie viral

**DEFESA ESPECÍFICA INICIAL: IFN-1
E LINFÓCITOS T CD8+**

Função dos Linfócitos B

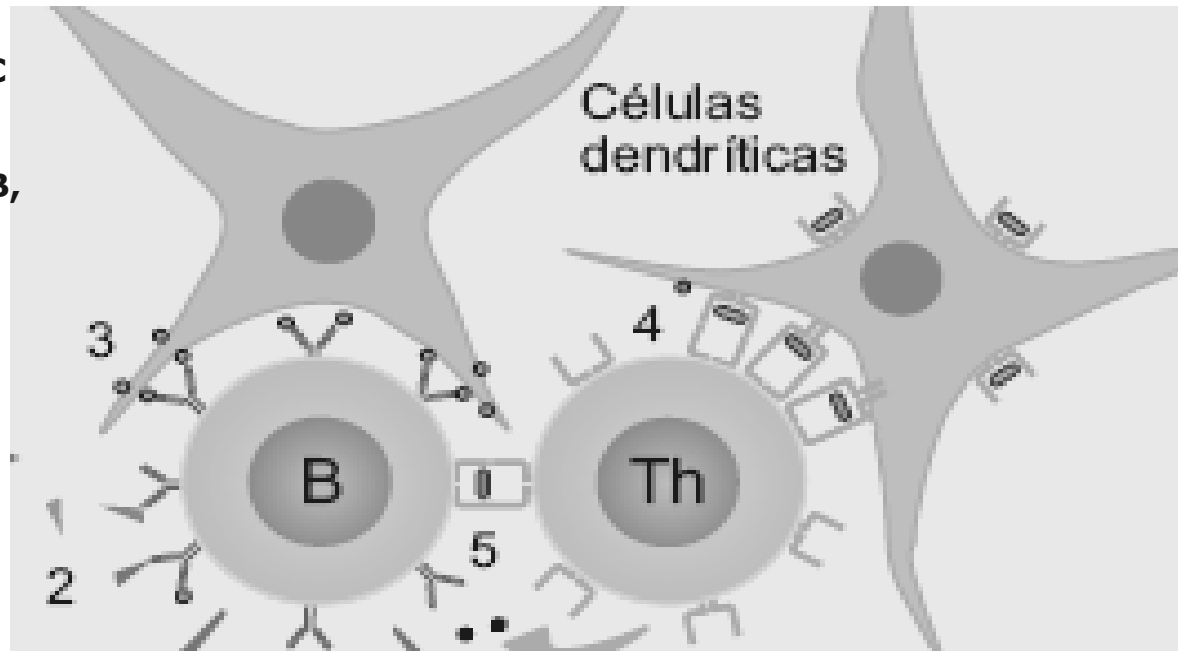
Reconhecimento de antígenos

- Reconhecem antígenos solúveis, independente de apresentação via MHC por APC.



2- antígenos solúveis reconhecidos pelos LB ou DC (3)

4 e 5- apresentação de antígenos a Th pelas DC e LB, secreção de citocinas que estimulam a proliferação e diferenciação dos LB



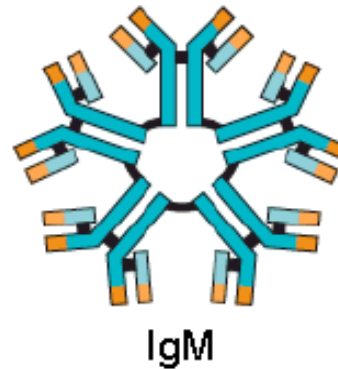
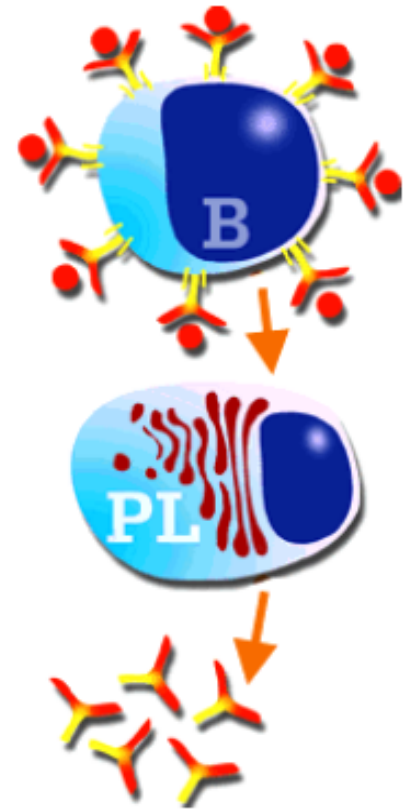
Interação Linf B, Th e cells dendríticas

Proliferação ativada por citocinas do Th

Plasmócitos produtores de anticorpos e células de memória!!!

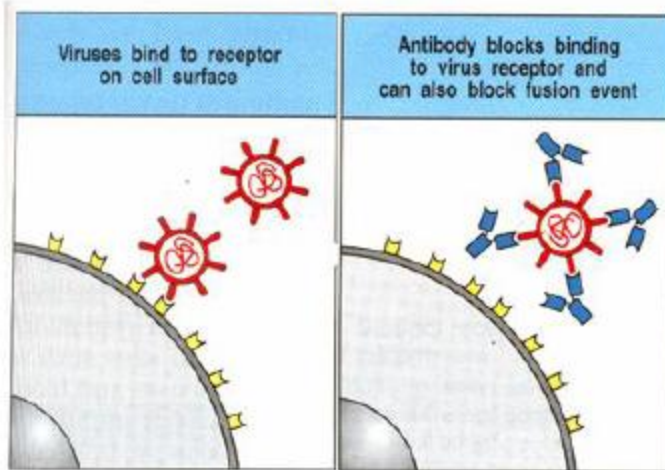
Anticorpos -> Resposta Humoral

- Mediada por anticorpos, produzidos por linfócitos B que encontraram o antígeno específico e se diferenciaram em plasmócitos.
- Existem cinco classes de Igs com estruturas e funções diferentes: (IgM, IgD, IgA, IgG, IgE)
- Produção tardia: Importância nas re-exposições.



Ação dos Anticorpos

Neutralização



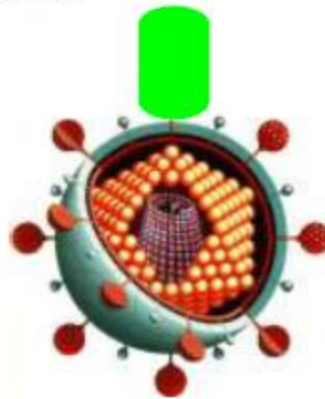
Opsonização



Vírus recobertos por anticorpos são mais facilmente removidos por fagócitos (receptores para Fc)

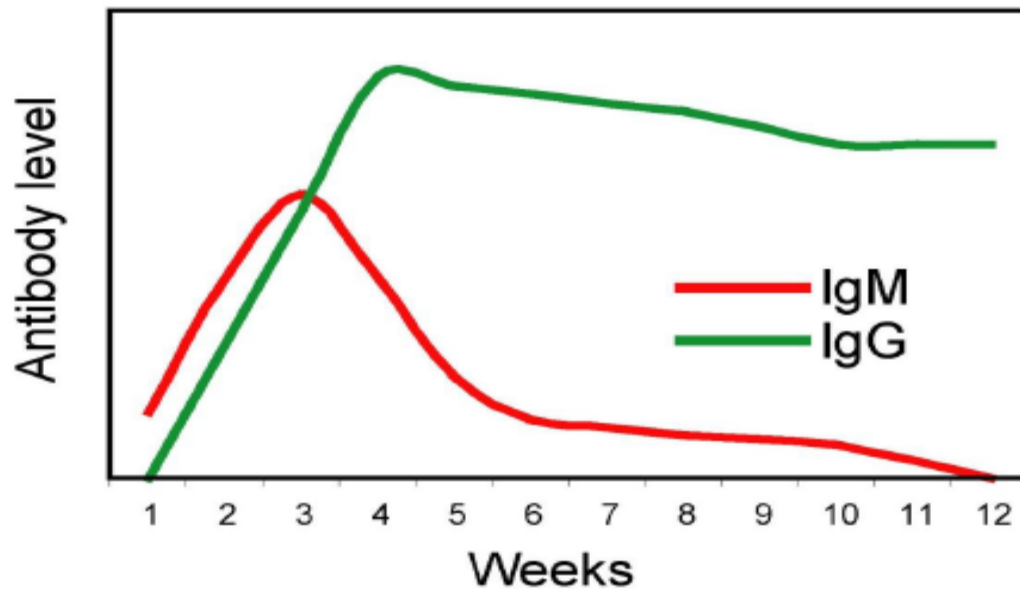
Ativação do complemento

- Lise da partícula viral
- Fagocitose



Anticorpos importantes no controle da infecção viral:

- IgM: marcador de infecção aguda
diagnóstico de infecção congênita
- IgG: imunidade à reinfeção
resposta vacinal
- IgA: imunidade de mucosa
(trato respiratório, trato gastrointestinal)



Respostas primária e secundária/memória imunológica

1º. Contato = proliferação e diferenciação de linfócitos = eliminação de células infectadas e produção de anticorpos



RESPOSTA PRIMÁRIA



Células de Vida Curta

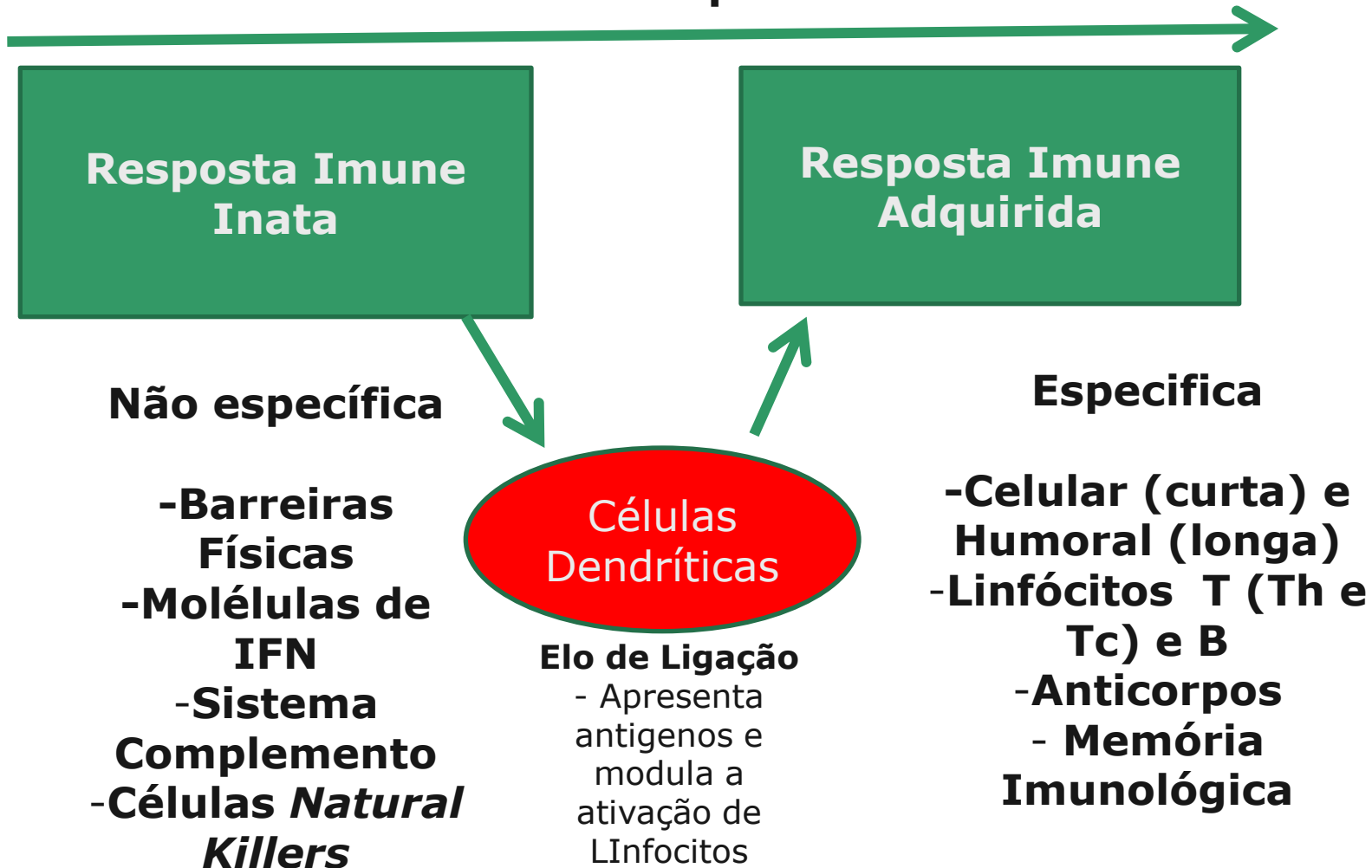
2º. Contato = RESPOSTA SECUNDÁRIA;
MAIS RÁPIDA E MAIS INTENSA

Células de Memória produtoras de Anticorpos

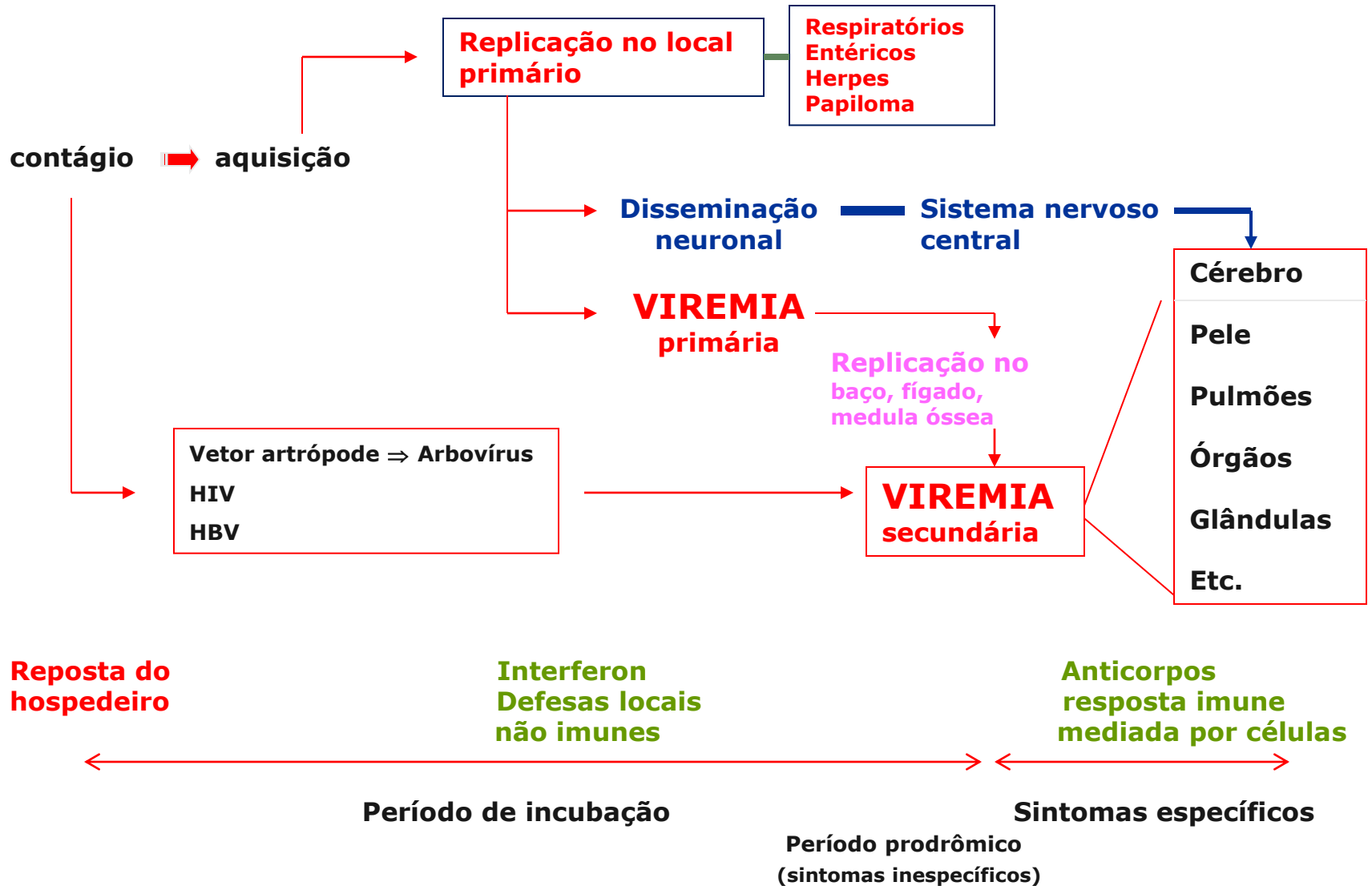
**FASE EFETORA DA RESPOSTA CELULAR = CURTA;
CITOCINAS E ATIVIDADE CITOLÍTICA EM EXCESSO =
IMUNOPATOLOGIA**

FASE EFETORA DA RESPOSTA HUMORAL = LONGA

Eventos Sequenciais



RESUMINDO...



E pra FINALIZAR...

Mecanismos de evasão da resposta imune do hospedeiro

- a) Restrição de produção das proteínas virais (como no caso da latência dos herpesvírus);**
- b) Infecção de locais imunologicamente privilegiados (p. ex.: infecção das células do SNC e de células do epitélio seminífero dos testículos);**
- c) Variação antigênica;**
- d) Interferência com células e moléculas do sistema imunológico (adenovírus e poxvírus);**
- e) Infecção de Células do Sistema Imunológico**