

Patogenia Viral II

Rafael B. Varela
Prof. Virologia
UFF

Patogenia:

- “interação de fatores do vírus e do hospedeiro, com consequente produção de doença”



Patogenia das viroses

Processo de desenvolvimento de uma doença:

Penetração ⇒ Replicação ⇒ Disseminação ⇒ Lesão ⇒ Doença

- **Dependente de:**
- **Características do vírus**
- **Características do hospedeiro**



Overview of Viral infections

Encephalitis/ meningitis

- JC virus
- Measles
- LCM virus
- Arbovirus
- Rabies

Common cold

- Rhinoviruses
- Parainfluenza virus
- Respiratory syncytial virus

Eye infections

- Herpes simplex virus
- Adenovirus
- Cytomegalovirus

Pharyngitis

- Adenovirus
- Epstein-Barr virus
- Cytomegalovirus

Gingivostomatitis

- Herpes simplex type 1

Parotitis

- Mumps virus

Pneumonia

- Influenza virus, Types A and B
- Parainfluenza virus
- Respiratory syncytial virus
- Adenovirus
- SARS coronavirus

Cardiovascular

- Coxsackie B virus

Hepatitis

- Hepatitis virus types A, B, C, D, E

Myelitis

- Poliovirus
- HTLV-I

Skin infections

- Varicella zoster virus
- Human herpesvirus 6
- Smallpox
- Molluscum contagiosum
- Human papillomavirus
- Parvovirus B19
- Rubella
- Measles
- Coxsackie A virus

Sexually transmitted diseases

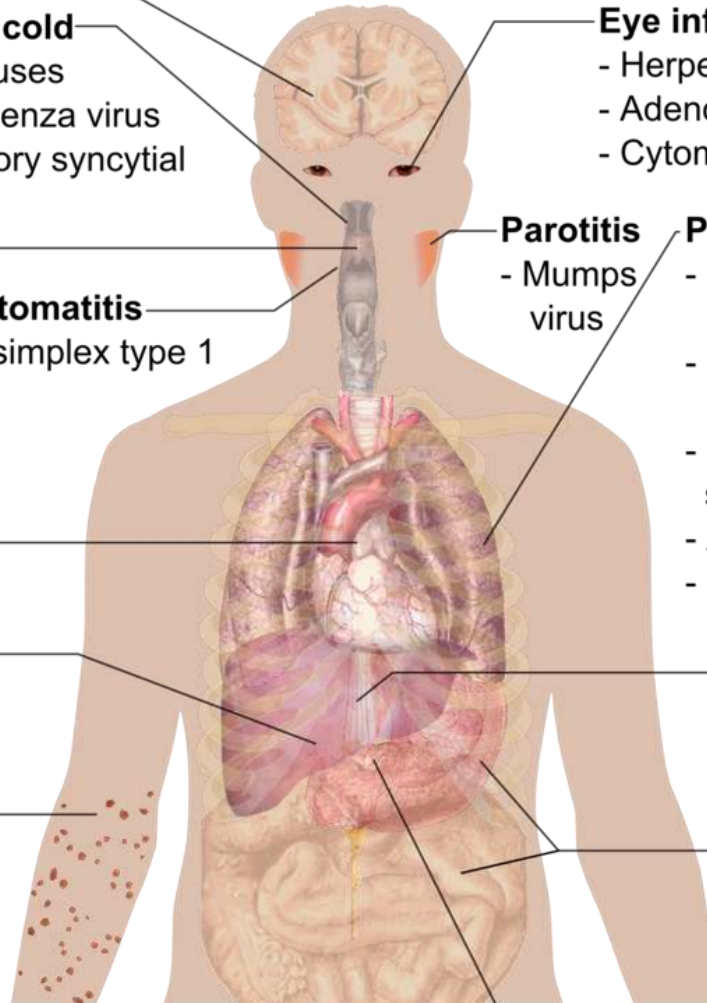
- Herpes simplex type 2
- Human papillomavirus
- HIV

Gastroenteritis

- Adenovirus
- Rotavirus
- Norovirus
- Astrovirus
- Coronavirus

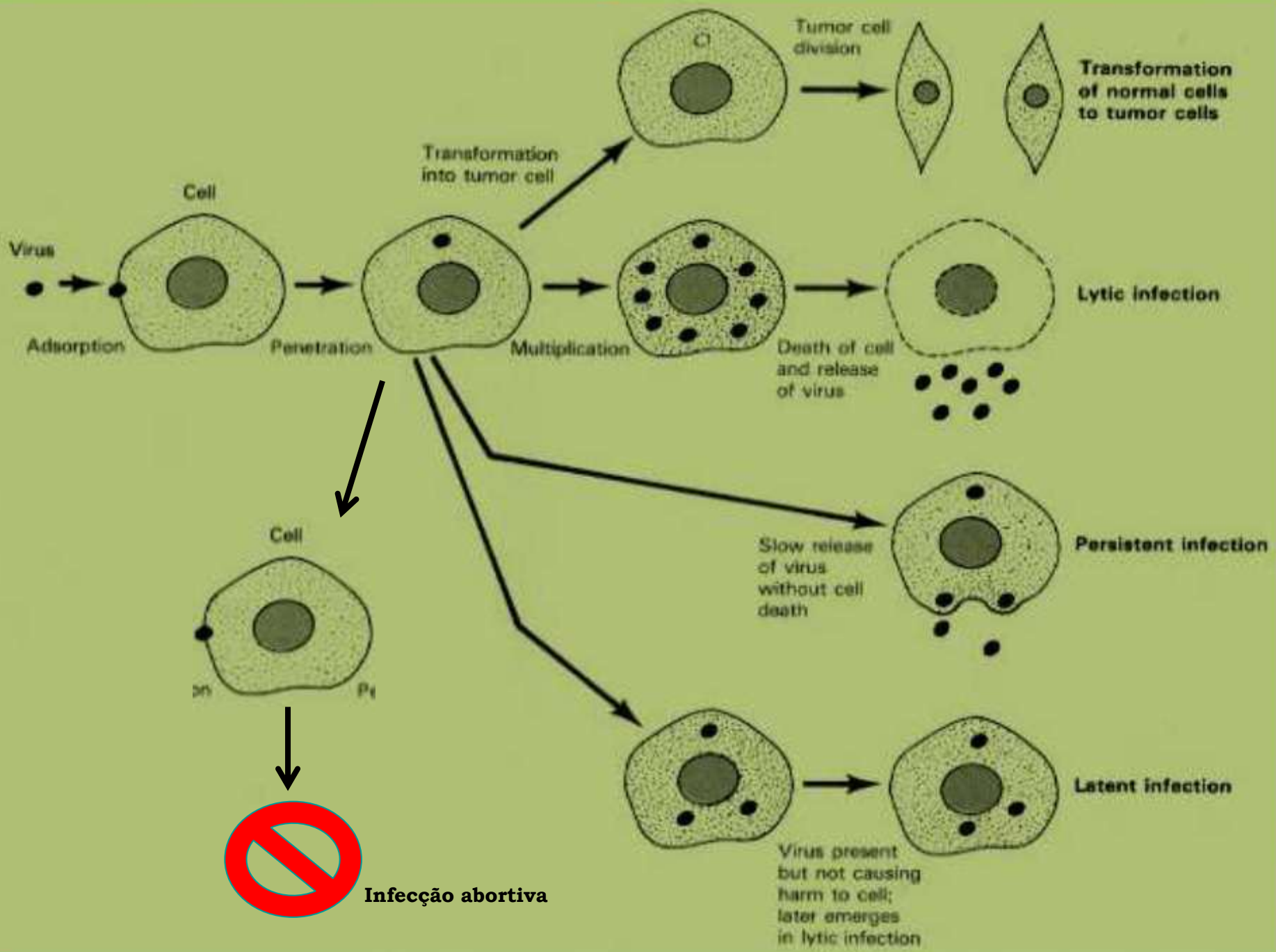
Pancreatitis

- Coxsackie B virus





PATOLOGIA EM NÍVEL CELULAR



INTERAÇÕES DOS VÍRUS COM AS CÉLULAS

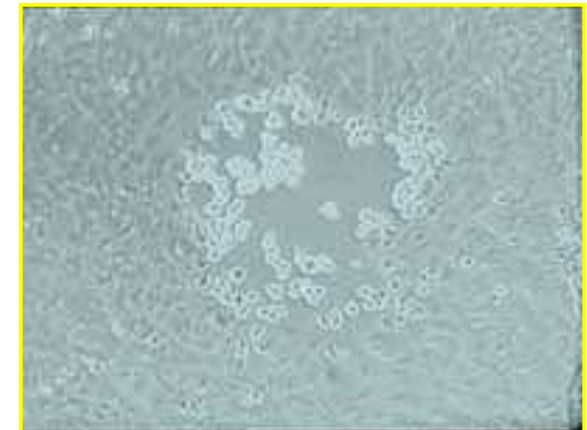
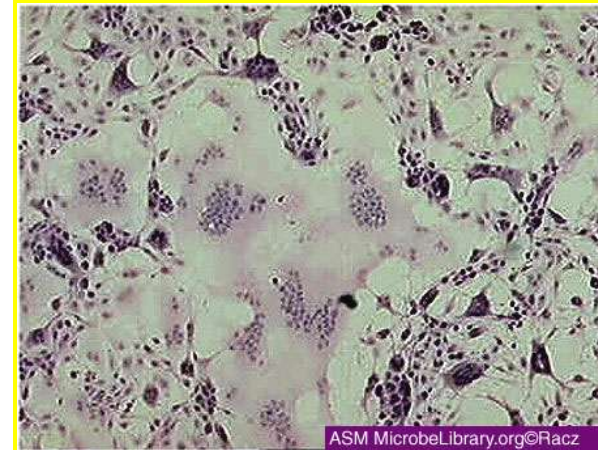
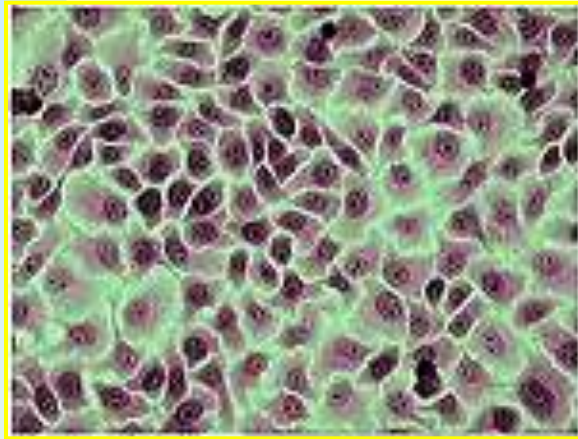
Alterações podem ocorrer em qualquer etapa do ciclo replicativo

- ✓ Desprendimento celular da superfície de contato
- ✓ Produção de canais iônicos (M2 Influenza)
- ✓ Interferência com transcrição, processamento e transporte de RNAm celular (Ex: adenovírus, herpesvírus)
- ✓ Degradação de RNAm celular (Ex: influenza e poxvírus)
- ✓ Alteração da especificidade da maquinaria celular de tradução (FMDV, VSV)

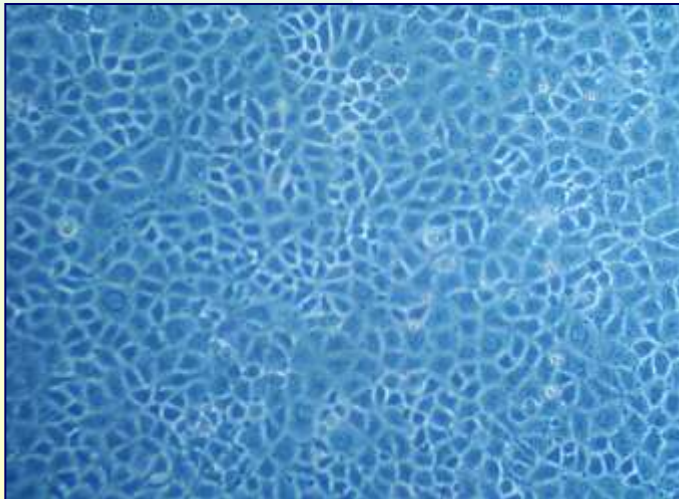
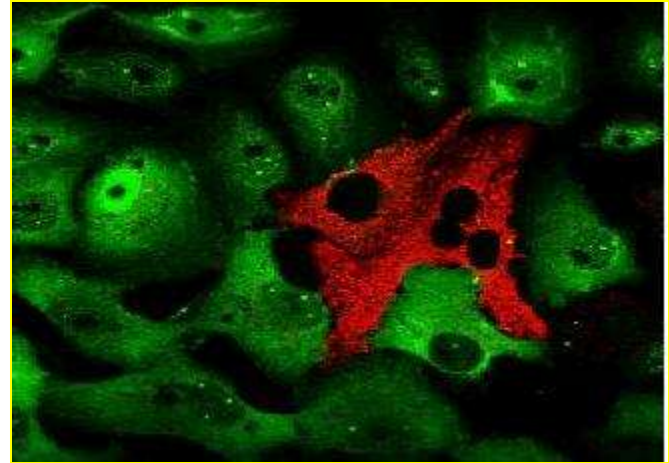
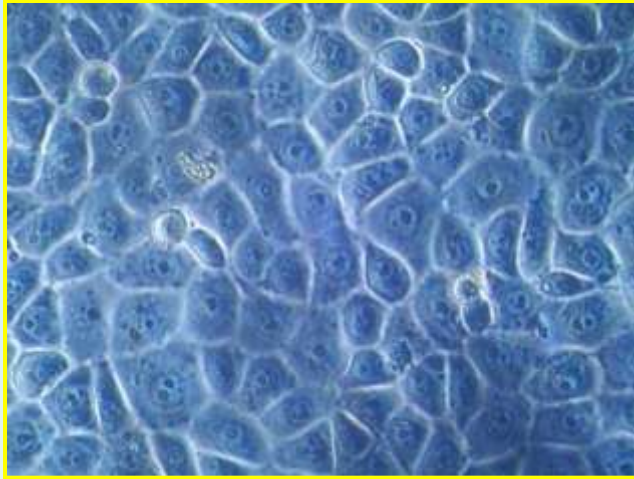
INTERAÇÕES DOS VÍRUS COM AS CÉLULAS

- ✓ Inibição da síntese de DNA celular
- ✓ Estimulação para célula entrar na fase S (papilomavírus)
- ✓ Inibição de protooncogenes e genes supressores de tumor
- ✓ Interferência com mecanismos celulares de modificação, localização e maturação de proteínas
- ✓ Alteração da estrutura de membranas celulares (fusão)
- ✓ Desorganização ou ruptura do citoesqueleto
- ✓ Apoptose
- ✓ “Corpúsculos de inclusão”

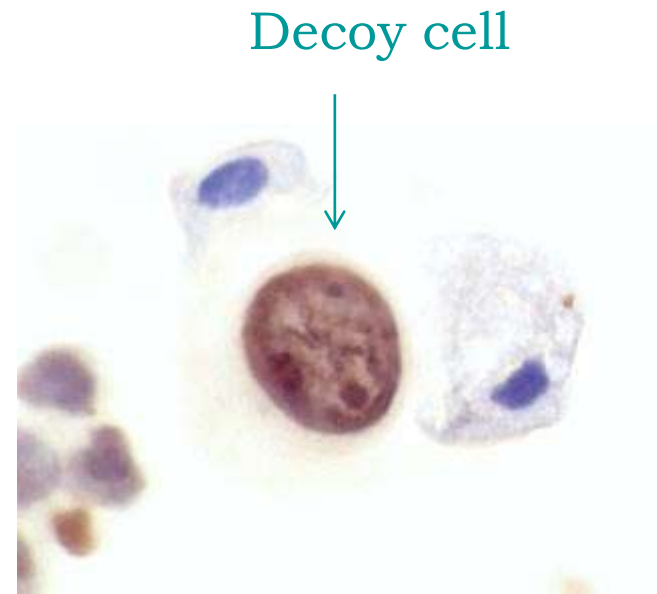
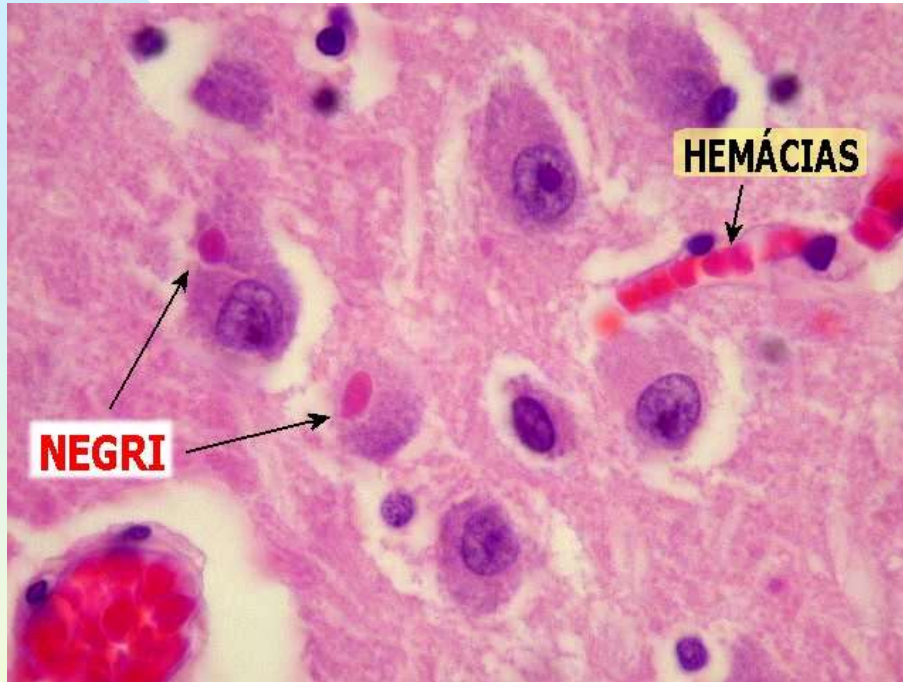
Efeitos da replicação viral nas células hospedeiras (efeito citopático – ECP)



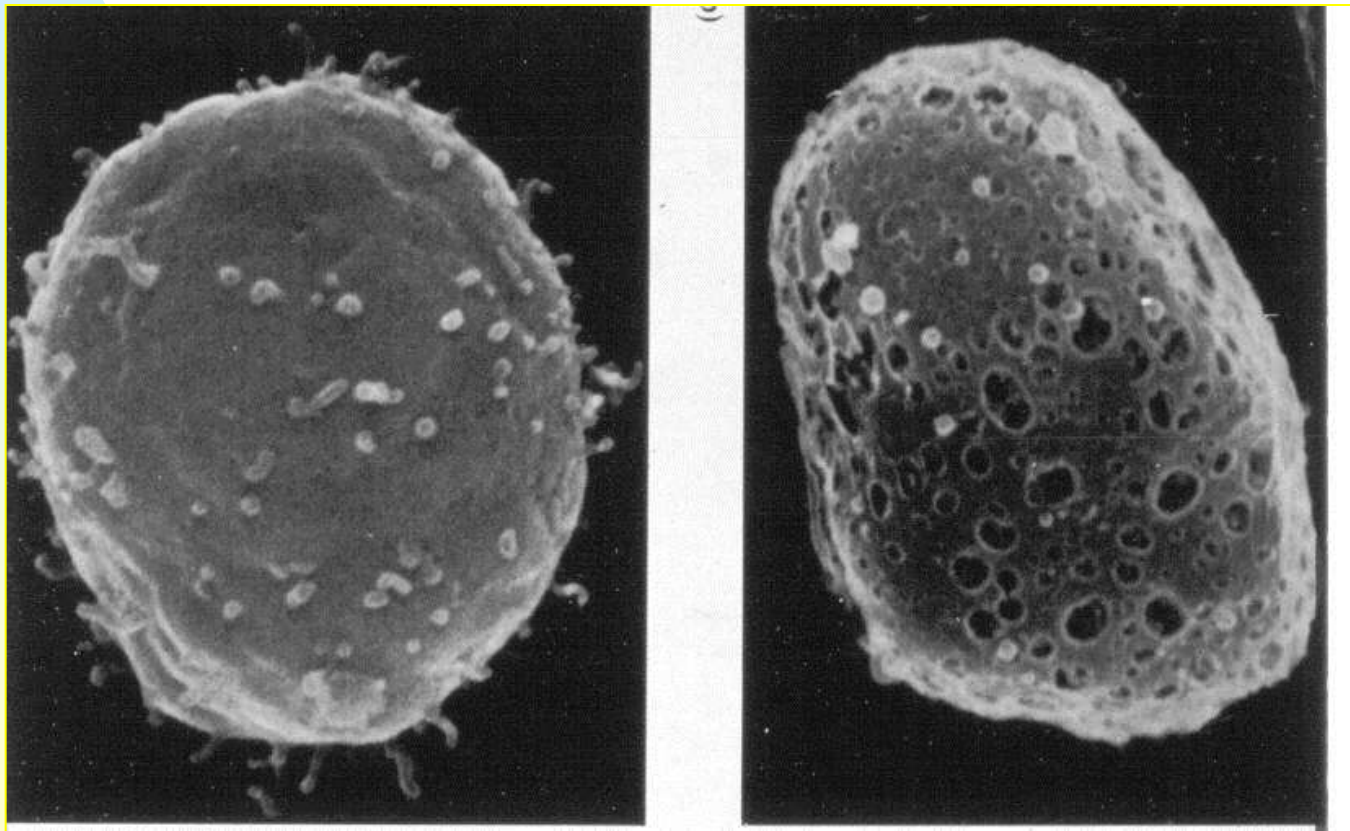
Vírus não citopáticos



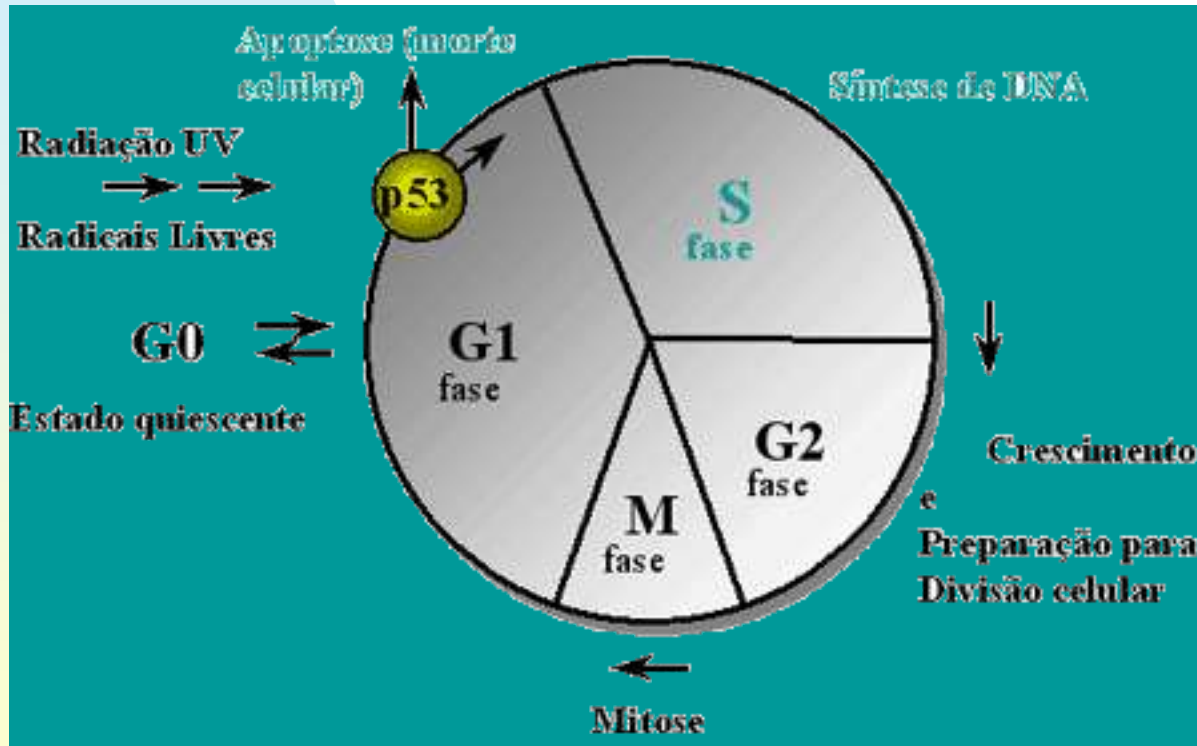
Corpúsculos de inclusão



APOPTOSE



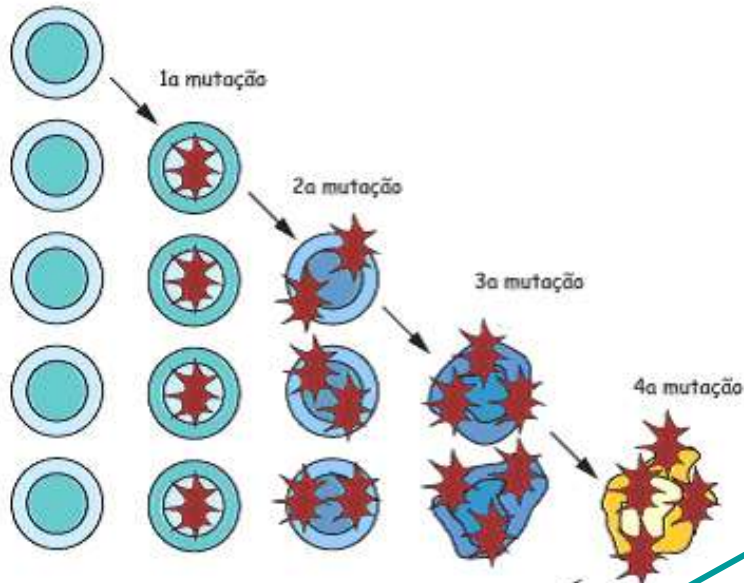
Transformação Celular



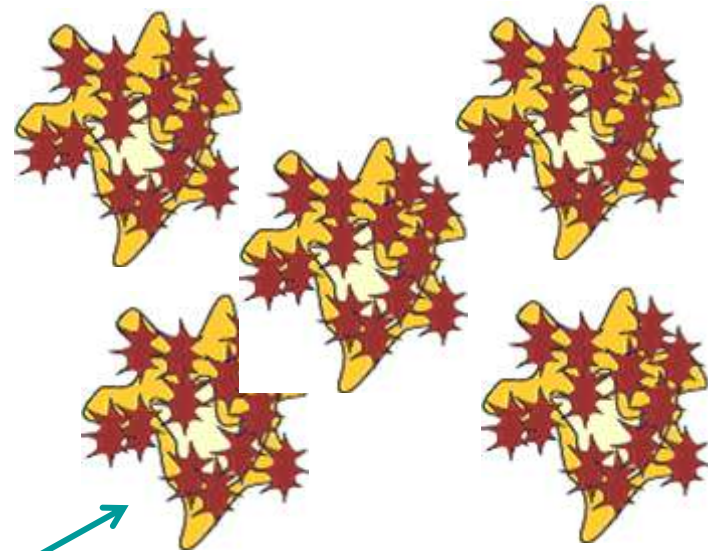
- Dano ao DNA celular
- Interferência no ciclo celular

Mecanismos de Oncogênese

Célula normal



célula maligna



Câncer e invasão tecidual

Resposta Imunológica

**EVASÃO
IMUNOLÓGICA**

Efeito no organismo

- Nenhum (infecção assintomática)
- Inflamação
- Febre, mal-estar, fadiga, anorexia
- Aumento de secreção
- Diarréia
- Desenvolvimento anormal
- Aborto
- Câncer
- Infecções secundárias
- Auto-imunidade

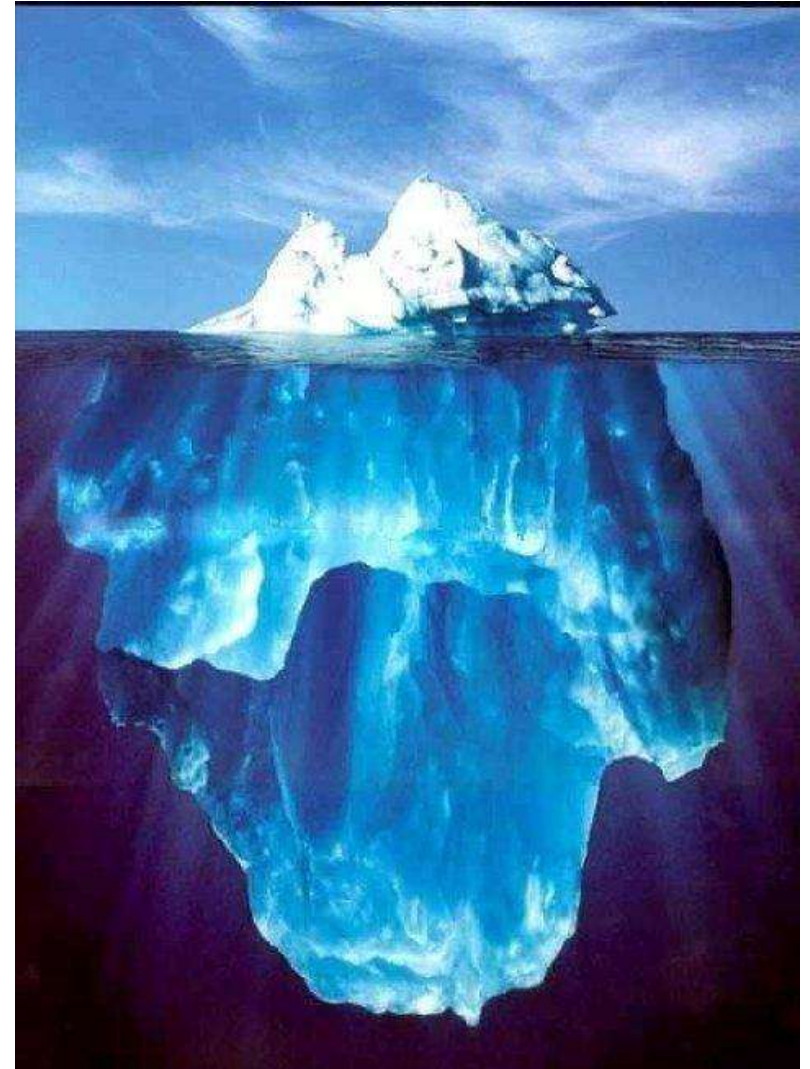
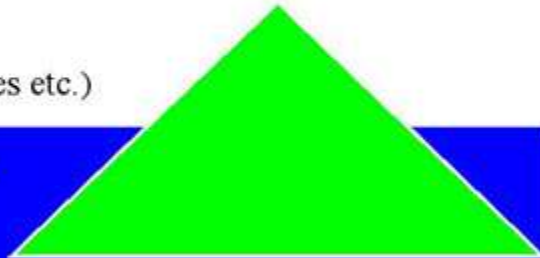
Iceberg concept of infection

Severe symptoms (colds)

Mild symptoms (few sneezes etc.)

Infection but no symptoms

Exposure but no infection



Transmissão das viroses na natureza

Horizontal: indivíduo-indivíduo, intra ou inter-espécie

Contato direto - indivíduo infectado → susceptível

indireto - fômites



- veículos

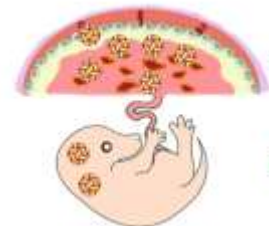


- vetores

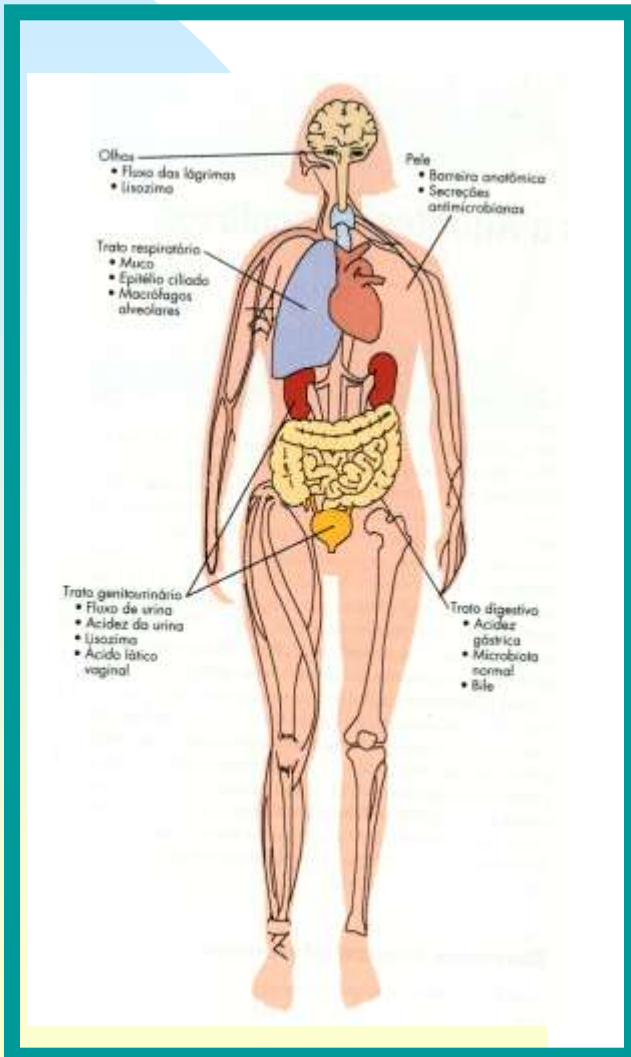


Vertical: mãe para o filho

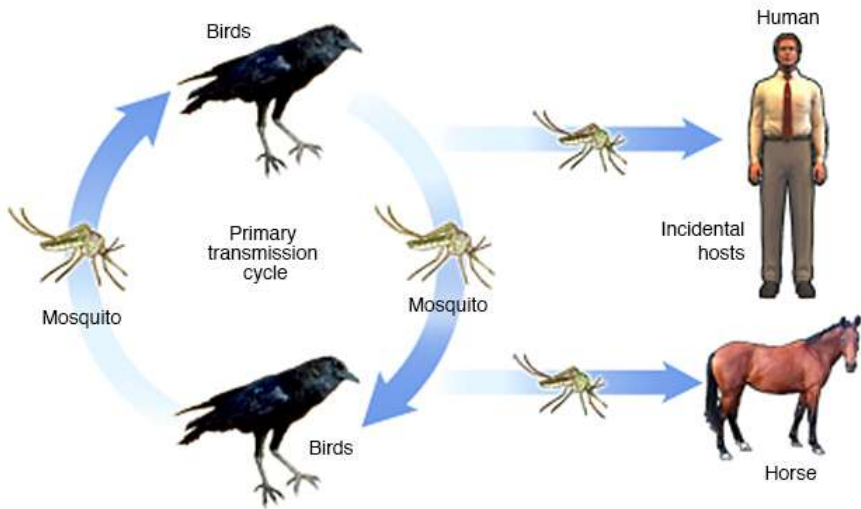
Placental and fetal infection



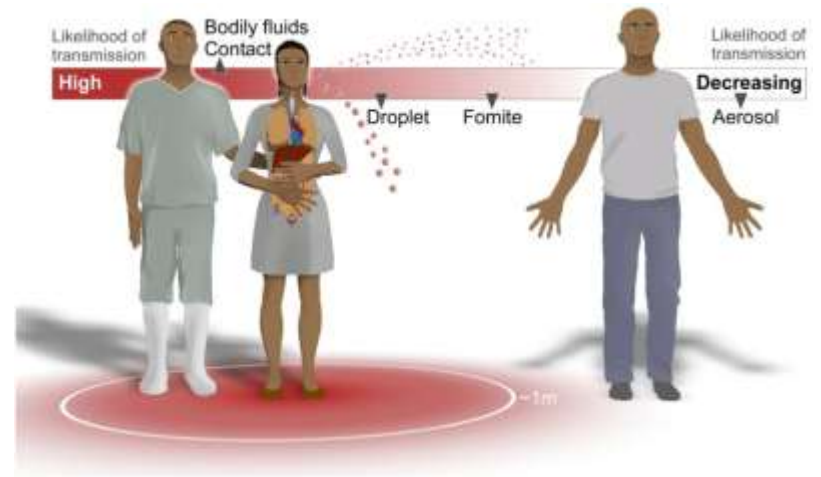
Portas de Entrada



Portas de Entrada		Gênero
Pele	mordedura de animal picada de artrópode inoculação por seringas abrasão	Rabovírus Arbovírus Retrovírus Papilomavírus
Mucosas		
Trato respiratório	contato direto aerossóis	Ortomixovírus Paramixovírus
Trato gastrintestinal	ingestão	Rotavírus Coronavírus
Trato genital	contato sexual	Herpesvírus
Conjuntiva		Adenovírus
Transmissão vertical	via placenta parto amamentação	Parvovírus Herpesvírus HIV



© MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH. ALL RIGHTS RESERVED.



INFECÇÕES LOCALIZADAS

- Limitadas às proximidades do sítio de penetração e replicação primária
- Não fazem viremia
- Exemplos:
 - Papilomavírus
 - Coronavírus entéricos e rotavírus
 - Rinovírus

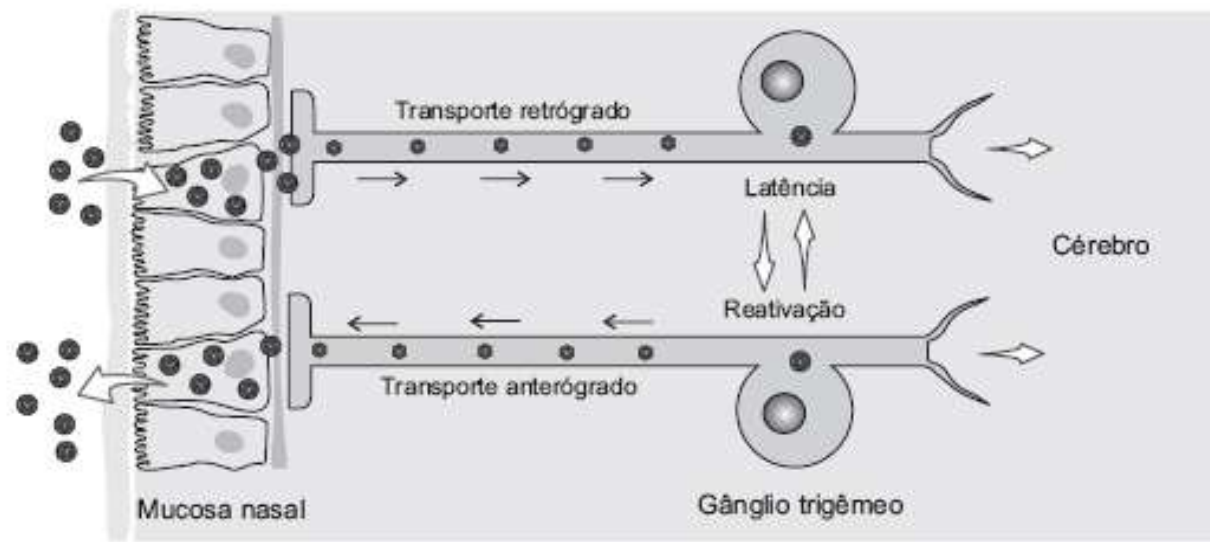
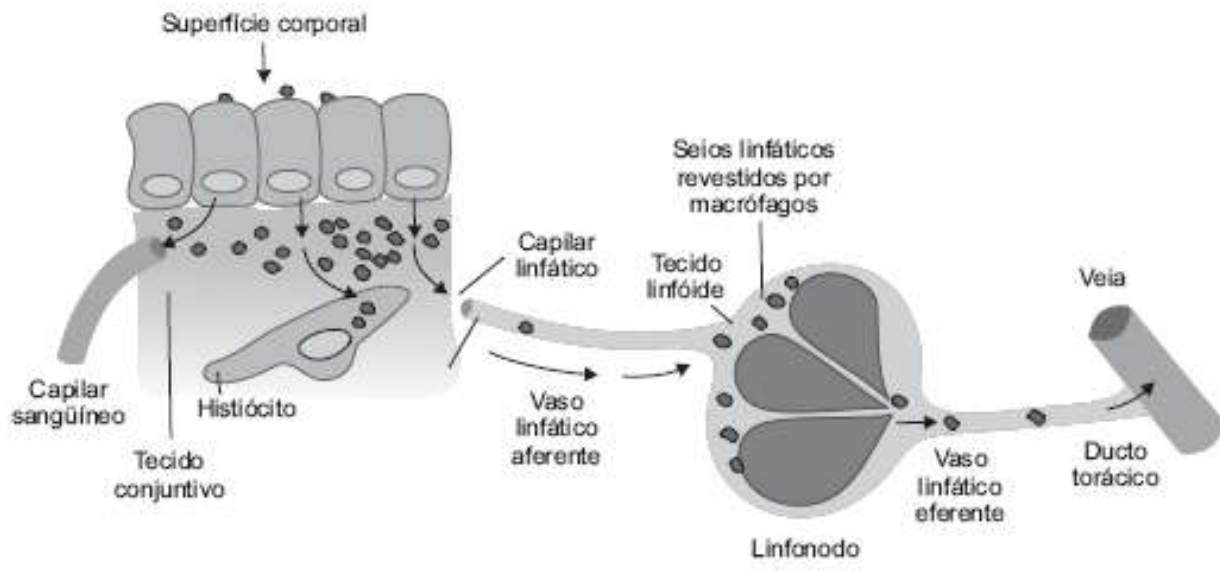
Tipos de infecção- localizada



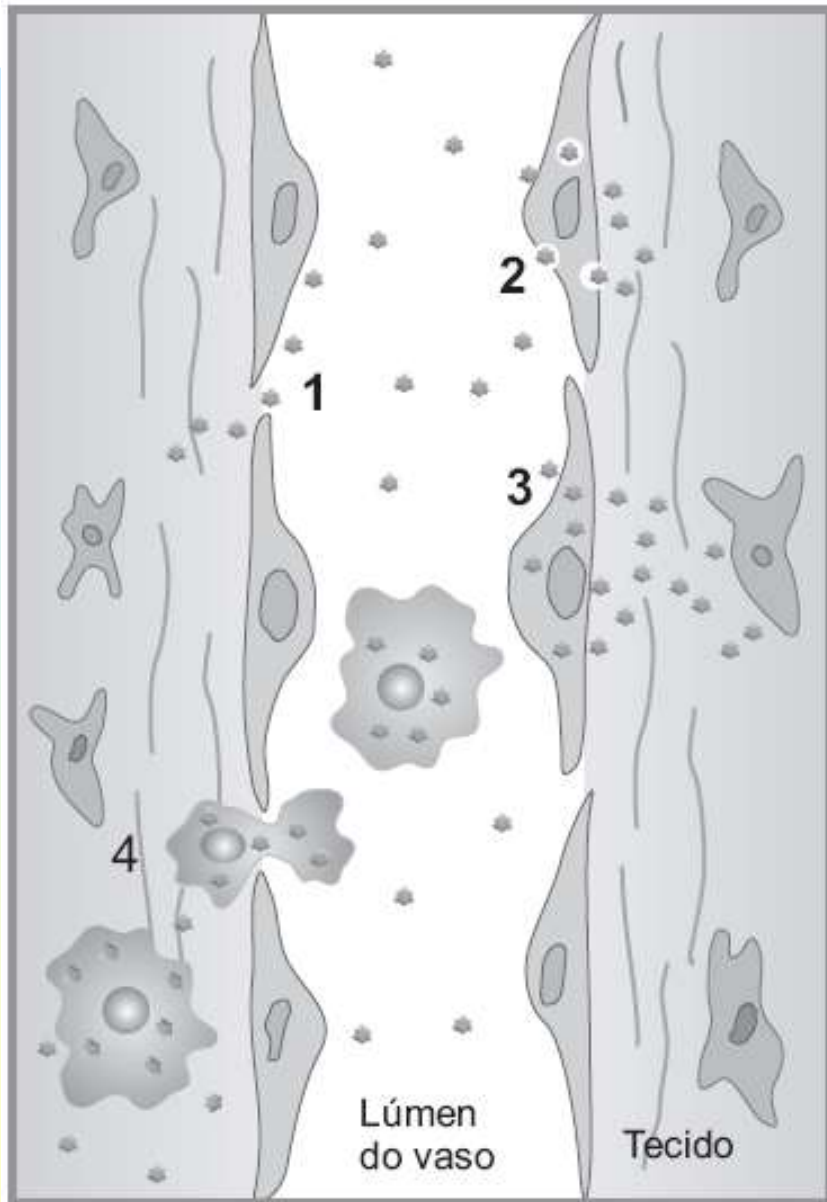


INFECÇÕES SISTÊMICAS

- Disseminação hematogena (livre / assoc. à células)
- Disseminação nervosa
 - Replicação local → transporte até linfonodos regionais pela linfa ou no interior de células fagocíticas → sangue



Penetração nos tecidos

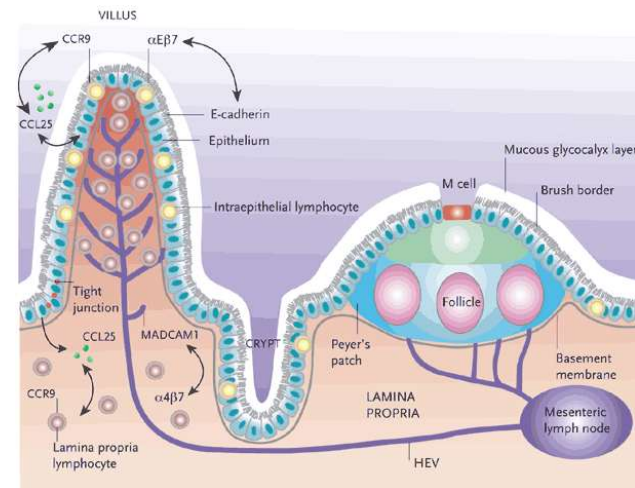
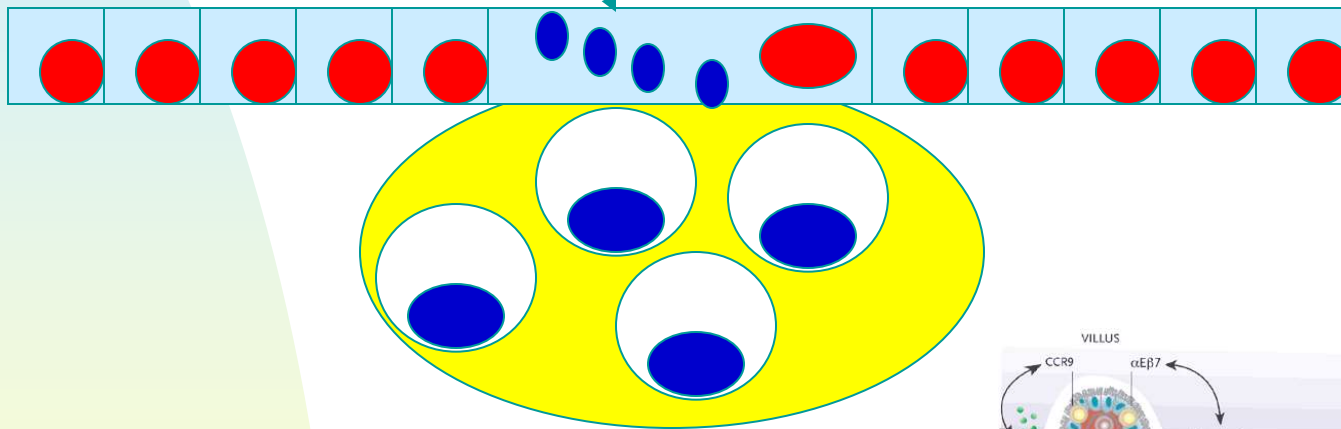


1. Entre células endoteliais
2. Transporte ativo
3. Infecção / egresso
4. Interior de monócitos ou linfócitos

Entrada via mucosas-TGI (células M)

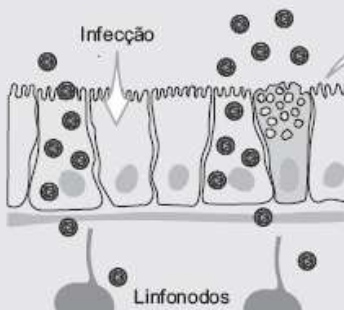
Transporte através das células M

M cell



Superfície corporal

Pele
Mucosas
Trato respiratório
Trato digestivo



Excreção

Herpesvírus
Influenza
Paramixovírus
Rotavírus
Papilomavírus
Coronavírus

Replicação primária

Sangue

Viremia primária

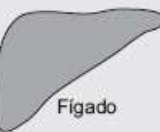
Órgãos/tecidos



Medula óssea



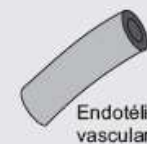
Músculo



Fígado



Baço



Endotélio vascular

Replicação secundária

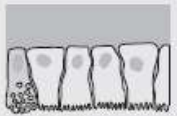
Sangue

Viremia secundária

Transmissão iatrogênica ou por vetores

Órgãos/tecidos

Epitélio respiratório



CDV
Rinderpest

Pele



Lumpy skin

Encéfalo



CDV,
Togavírus
Flavivírus

Glândula salivar ou rins



Raiva (g. salivar)
Arenavírus

Trato respiratório (pulmões)

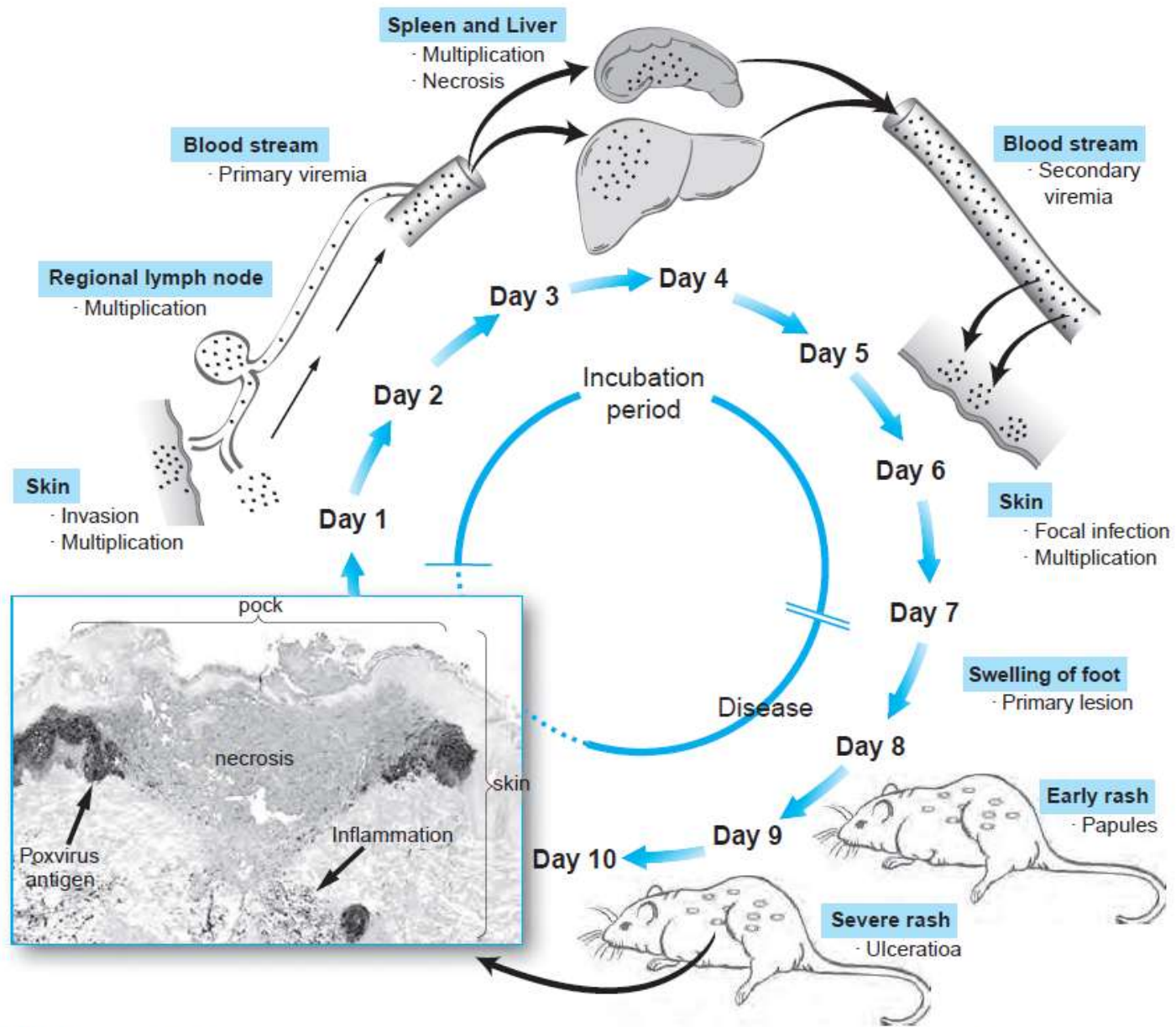


Arenavírus
hantavírus

Excreção

Replicação secundária





Virus Ectromelia (Poxvirus)

Padrões principais de infecção

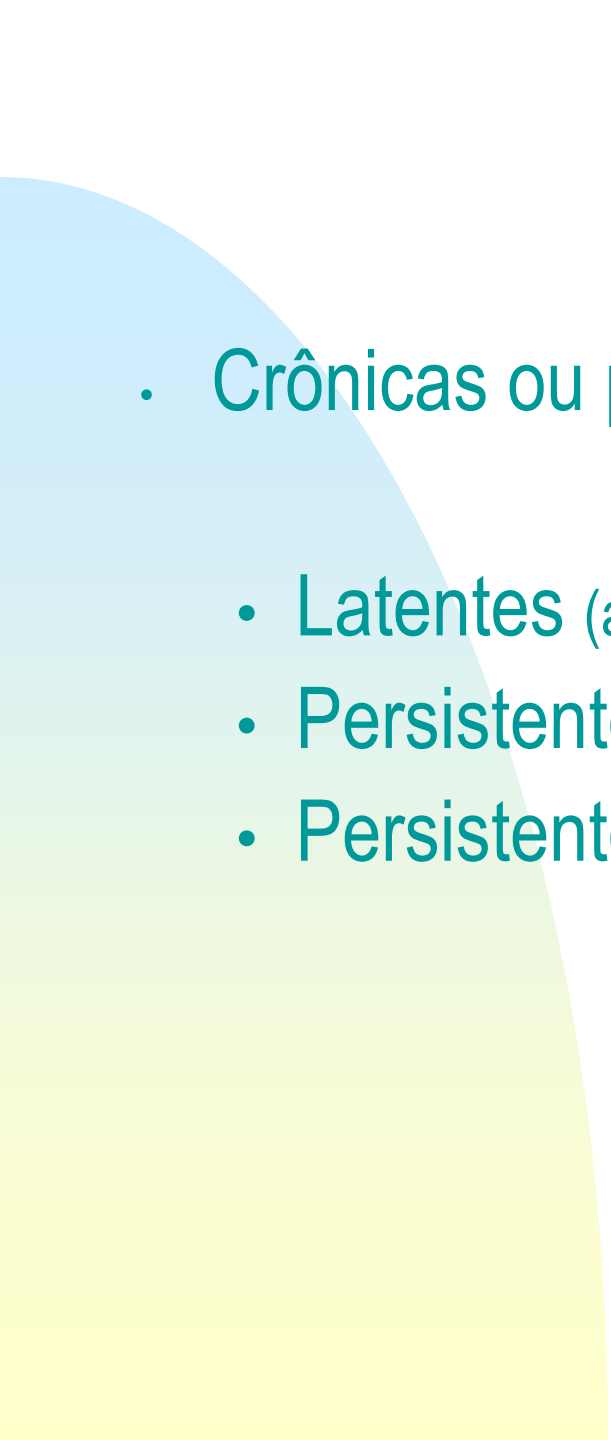
- 1. Infecções agudas**
- 2. Infecções persistentes ou crônicas**

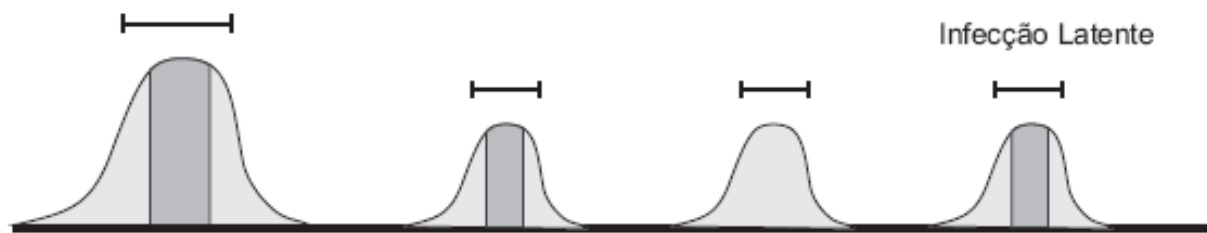
- Agudas

- Rapidez de replicação e produção de progênie
- Resolução rápida: imunidade ou morte do hospedeiro

- Exemplos

- Infecções entéricas
- Influenza em humanos, suínos, equinos, cães e gatos...

- 
- Crônicas ou persistentes
 - Latentes (alfaherpesvirus)
 - Persistentes ou crônicas (HIV, HCV, HBV)
 - Persistentes temporárias (HBV, HAV, CMV)



- Replicação viral
- Manifestações clínicas

Oncogênese por vírus

- Retrovírus
 - HTLV
- Papilomavírus
 - HPV de alto risco
- Poliomavírus
 - SV-40, MCV
- Hepadnaviridae
 - HBV
- Herpesvirus
 - EBV



Locais de persistência viral

Herpesvirus:

Herpes simplex

raiz do gânglio trigêmeo

Epstein-Barr Virus

células B

Citomegalovirus

polimorfos/linfócitos

Lentivirus:

HIV

macrófagos/micróglia

Hepadnavirus:

HBV e HCV

fígado e outros?

Poliomavirus:

JCV

oligodendrócitos

BKV

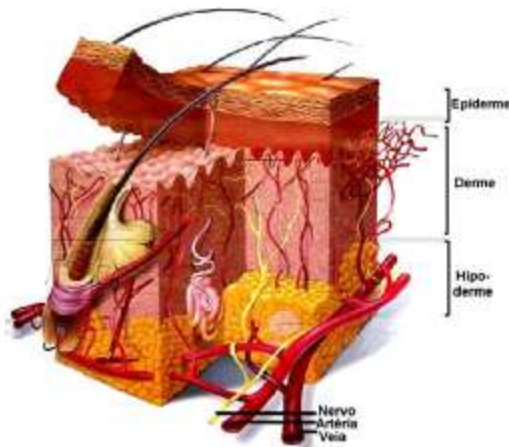
células epiteliais do rim

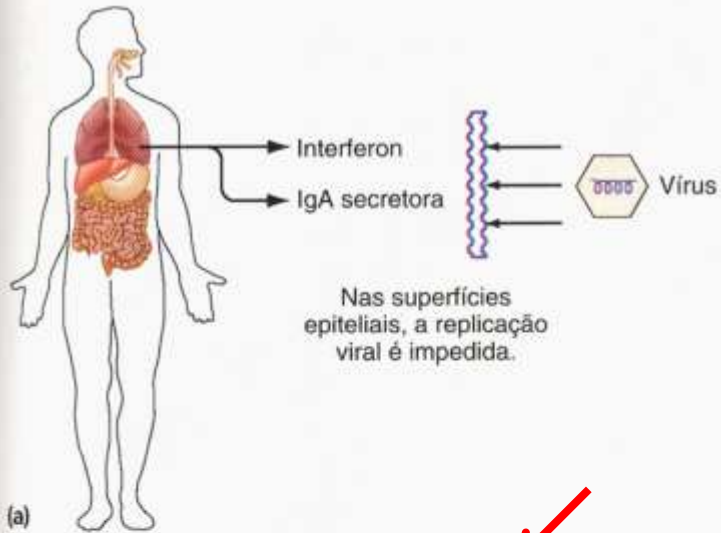
Mecanismos de resistência do hospedeiro:

- **Inespecíficos: barreiras físico-químicas**
Interferons
- **Específicos: Resposta Imune**

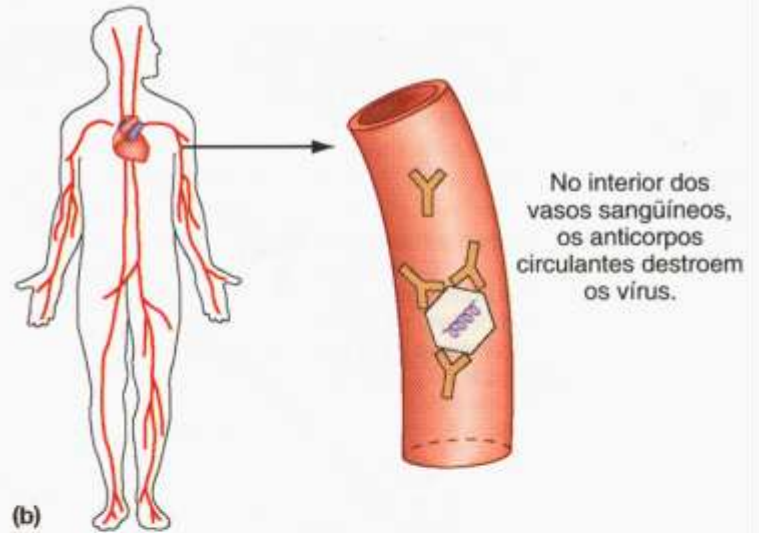
Imunidade inata: Barreiras naturais contra a infecção

- **Pele:** pH levemente ácido, defensinas
- **Conjuntiva:** Lágrimas
- **Trato respiratório:** Muco, IgA, movimentos ciliares
- **Trato gastrointestinal:** Baixo pH estomacal, bile e enzimas proteolíticas
- **Trato genital:** Secreções vaginais, pH ácido

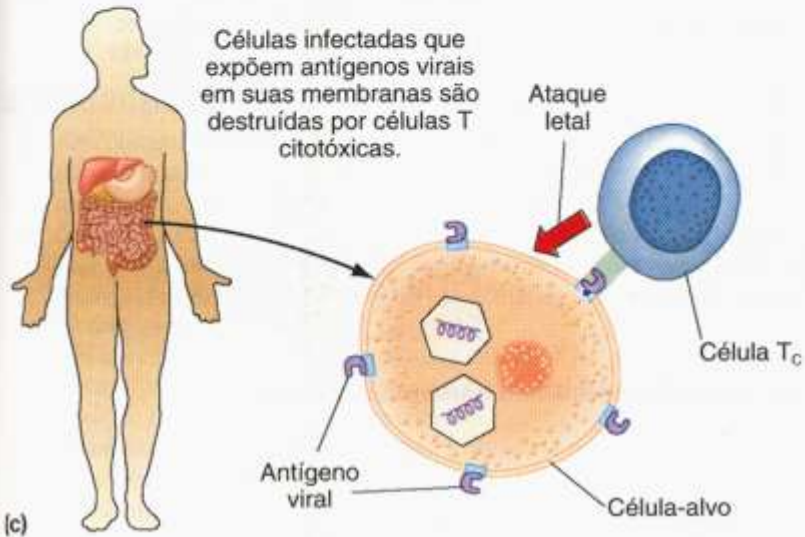




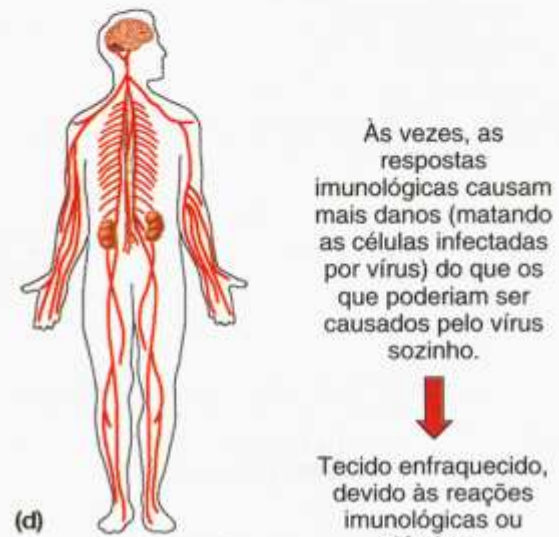
(a)



(b)



(c)



(d)

Mecanismos de evasão viral

▣ Variação antigênica

- antigenic drift (rinovírus, influenza)
- antigenic shift (influenza)
- HIV

▣ Latência viral

- Herpesvírus (EBV, Herpes simplex I e II, CMV)
- Papilomavírus
- retrovírus

▣ Subversão da RI

- HSV, poxvírus, CMV
- HIV

Mecanismos epigenéticos

- Herpesvírus, papilomavírus

Produção de micro RNAs

- Poliomavírus, adenovírus, herpesvírus