



Universidade Estadual de Campinas  
Instituto de Biologia  
Departamento de Genética, Evolução e Bioagentes  
Laboratório de Estudo de Vírus Emergentes (LEVE)



# Zika vírus

E os fatores essenciais para sua replicação e desenvolvimento de doença

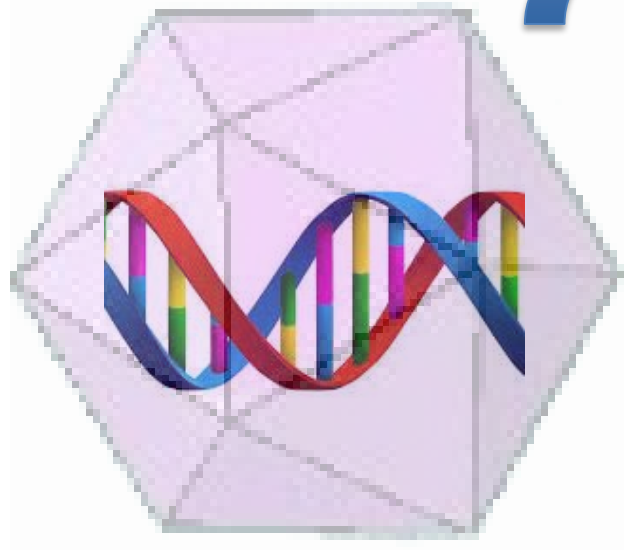


Prof. José Luiz Proença Módena  
E-mail: [jlmodena@unicamp.br](mailto:jlmodena@unicamp.br)

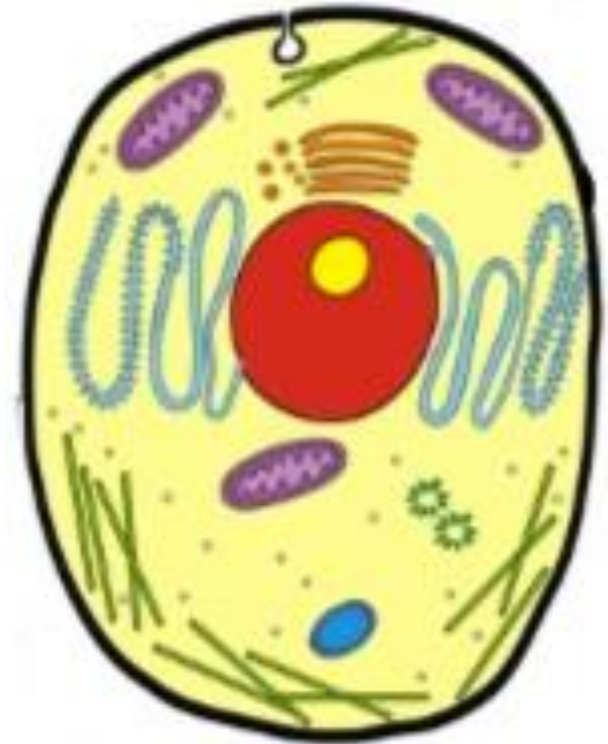




# O que são os vírus?



Replique-me

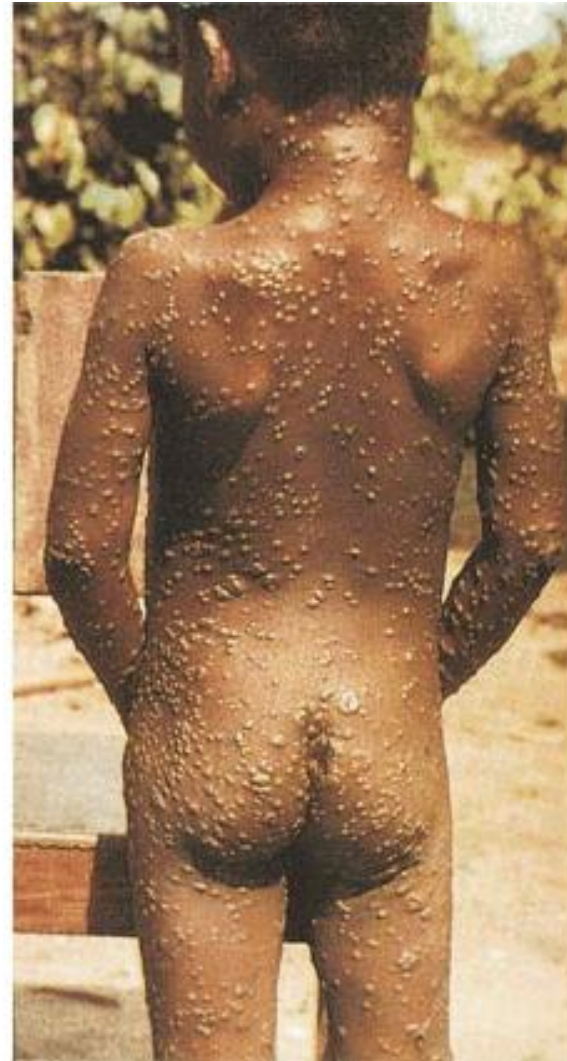


# Os vírus estão em toda a vida!

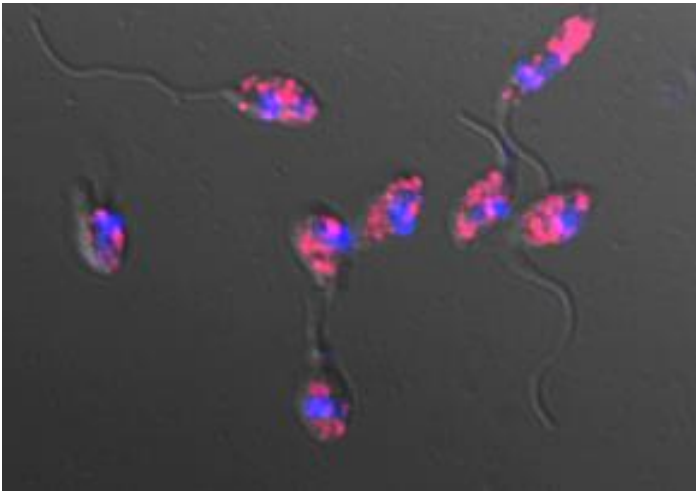
**VÍRUS DA TRISTEZA DOS CITROS**



**VÍRUS HUMANOS**



**VÍRUS DE LEISHMANIA (LRV1-4)**



Acrani,  
Proença-  
Modena,  
Arruda.  
2012.  
Ciência Hoje  
49:292.



# Por que é tão difícil tratar infecções virais?

- Porque eles usam componentes dos hospedeiros para produzir novos vírus
- Porque eles co-evoluem com seus hospedeiros, de forma que muitos dos seus componentes foram adquiridos e possuem estruturas conservadas com seus hospedeiros
- Porque a replicação viral é geralmente muito rápida: uma única célula pode produzir milhões de partículas virais



Em suma, precisamos conhecer a fundo os vírus, incluindo as suas estruturas, seus mecanismos replicativos e os mecanismos como eles causam doenças

- Incluindo o estudo de vírus negligenciados, pois esses poderão ser os futuros vírus emergentes que nos atormentarão no futuro, como foi o **Zika vírus**

# Zika é um arbovírus

- Arbovirus (“arthropod borne virus”) são vírus transmitidos por artrópodes

Pertencem a três grandes grupos:

- **Flaviviridae:** Dengue Virus, Yellow Fever Virus, Zika Virus, Saint Louis Encephalitis Virus, West Nile Virus, Japanese Encephalitis Virus, Tick Born Encephalitis Virus.
- **Togaviridae:** Chikungunya Virus, Mayaro Virus, Eastern Equine Encephalitis Virus, Western Equine Encephalitis Virus, Venezuelan Equine Encephalitis Virus.
- **Bunyavirales:** Oropouche Virus, Iquitos Virus, Capim Virus, Enseada Virus, La Crosse Virus, Sandfly Fever Virus, Rift Valley Fever Virus, Crimean Congo Hemorrhagic Fever Virus, Bujaru Virus, Frijoles Virus, Tapara Virus.

■ Detectado em Campinas

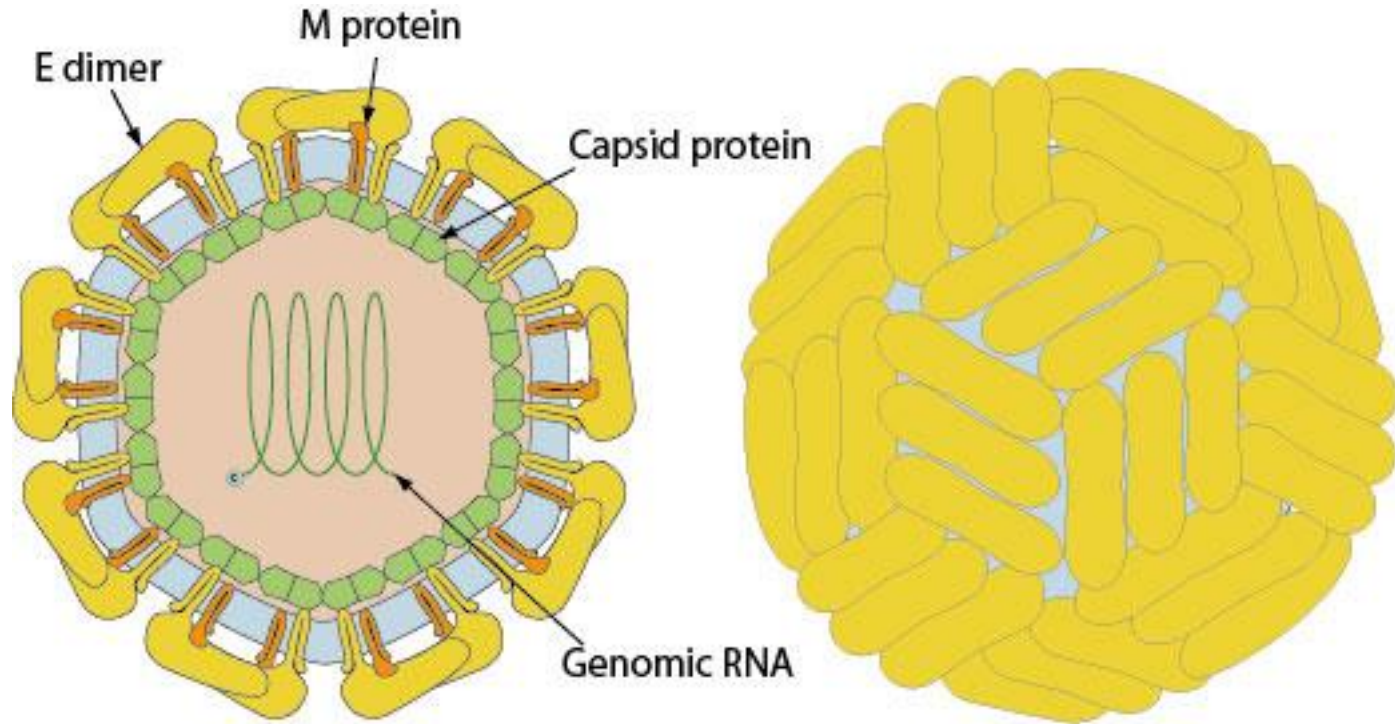
■ Detectado no Brasil



# Por que tantas doenças emergentes são causadas por arbovírus

- Porque esses vírus podem reconhecer estruturas (receptores) de organismos muito diferentes, como um inseto e um mamífero
  - Ou seja, o pulo de espécie pode acontecer mais facilmente que um vírus que infecta um determinado grupo de organismos
- Arbovírus se disseminam de maneira proporcional a degradação ambiental e a redistribuição dos seus vetores

# Zika vírus



© ViralZone 2011  
Swiss Institute of Bioinformatics

**T=3-like organization  
of surface dimers**

# Zika Vírus

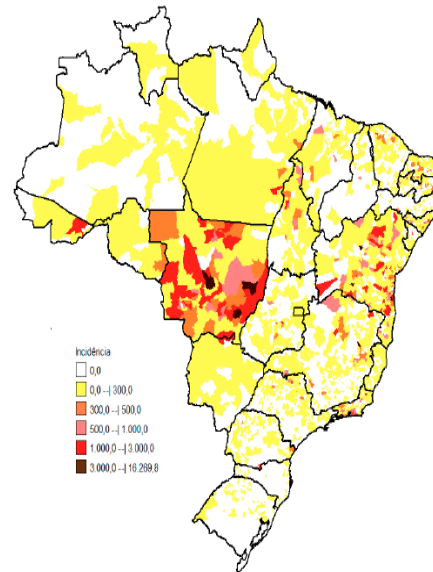
- Foi isolado pela primeira vez em 1947 na floresta Zika, em Uganda
- Existe dois genótipos principais (Zika africano e Asiático)
- Associado a um grande surto de doença febril na Polinésia Francesa em 2013
- Entrou no Brasil provavelmente no fim de 2013
  - **Vetores:** *A. aegypti* (principal); *A. africanus*, *A. Apicoargenteus*, *A. luteocephalus*,



# Zika vírus no Brazil

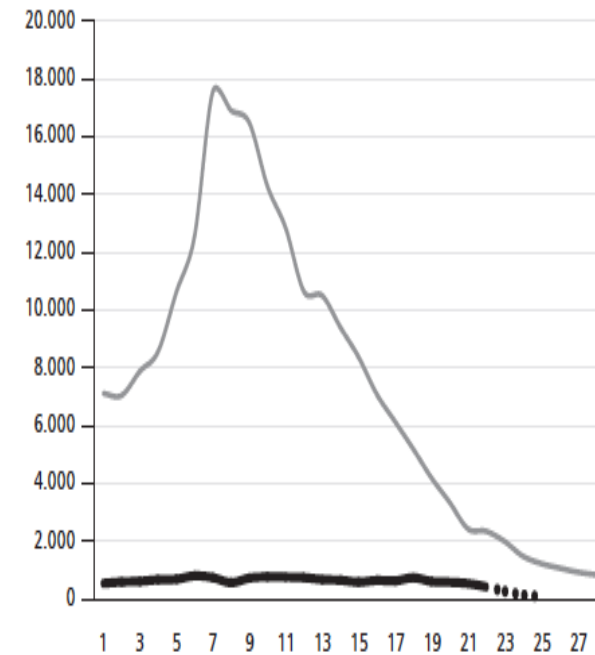


Federação com casos autóctones de febre pelo vírus Zika com confirmação



Fonte: Sinan NET (atualizado em 12/12/2016). População estimada pelo IBGE para 2016. Dados sujeitos a alteração.

Figura 5 - Incidência (/100 mil hab.) de febre pelo vírus Zika por município de residência, até a Semana Epidemiológica 49. Brasil, 2016



➔ 2015: 100000 – 400000 casos

- 2016: 211.770 casos prováveis

➔ 2017: 13.353 casos prováveis

# A doença causada por Zika vírus

## **Febre do Zika:**

- Dor de cabeça, vermelhidão na pele (exantema), conjuntivite, febre baixa, dor nas costas, inflamação dos gânglios linfoides, febre baixa, dor nas articulações.

## **Complicações neurológicas em adultos e crianças**

- Síndrome de Guillain–Barré, Encefalite, Meningite, meningoencefalite e Mielite.

## **Síndrome congênita do Zika vírus**

- Microcefalia, artrogripose, calcificações cerebrais, atrofia cerebral, hidropisia e morte fetal seguida de aborto.



## OBJETIVOS:

- Caracterizar fatores virais e dos hospedeiros que sejam peças-chaves para a produção de vírus e desenvolvimento de doenças
  - Descobrir novos alvos para diagnóstico
  - Descobrir novos alvos para tratamento
  - Descobrir novos alvos para controle



# Diagnóstico de Zika vírus em humanos

	<b>Positivo para Zika</b>	<b>Negativo para Zika</b>	<b>TOTAL</b>
<b>CAISM</b>	6 (9.5%)	57 (90.5%)	63 (15,8%)
<b>HC Unicamp</b>	37 (15.8%)	197 (84.2%)	234 (47,6%)
<b>DEVISA</b>	66 (39.5%)	101 (60.5%)	167 (366%)
<b>TOTAL</b>	109 (23.5%)	355 (76.5%)	464 (100%)

# Diagnóstico de Zika vírus em humanos

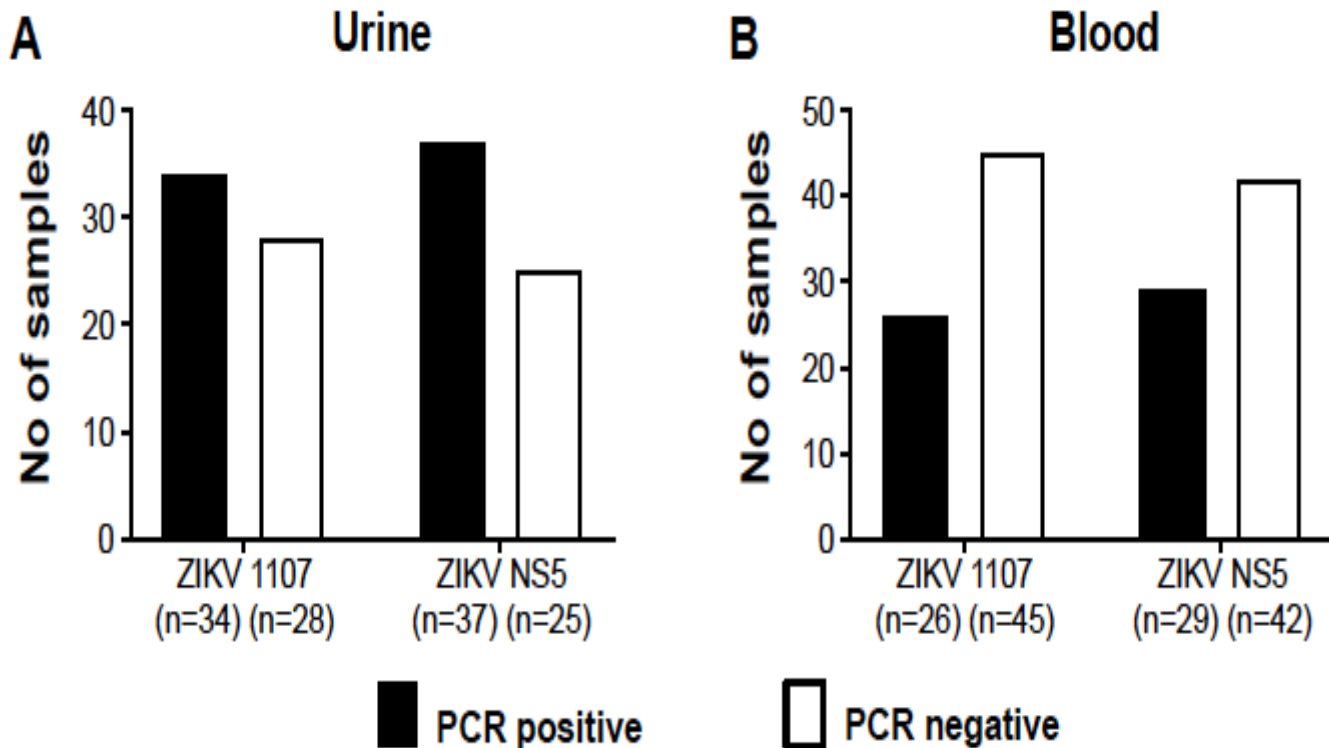
	Zika +	Zika -	TOTAL
<b>Febre</b>	62 (21.6%)	225 (78.4%)	287 (61.8%)
<b>Vermelhidão (exantema)</b>	86 (26.7%)	234 (73.1%)	320 (68.9%)
<b>Conjuntivite</b>	87 (55.5%)	70 (44.4%)	157 (33.8%)
<b>Encefalite</b>	12 (66.0%)	8 (40.0%)	20 (4.3%)
<b>Meningite</b>	2 (33.3%)	4 (66.6%)	6 (1.3%)
<b>Meningoencefalite</b>	3 (75.0%)	1 (25.0%)	4 (0.8%)
<b>Síndrome de Guillain-Barré</b>	2 (20.0%)	8 (80.0%)	10 (21.6%)
<b>Gestantes</b>	6 (12.0%)	44 (88.0%)	50 (10.8%)
<b>Fetos com restrições de crescimento</b>	2 (20.0%)	8 (80.0%)	10 (1.7%)



**Leve**  
LABORATÓRIO DE ESTUDOS  
DE VÍRUS EMERGENTES

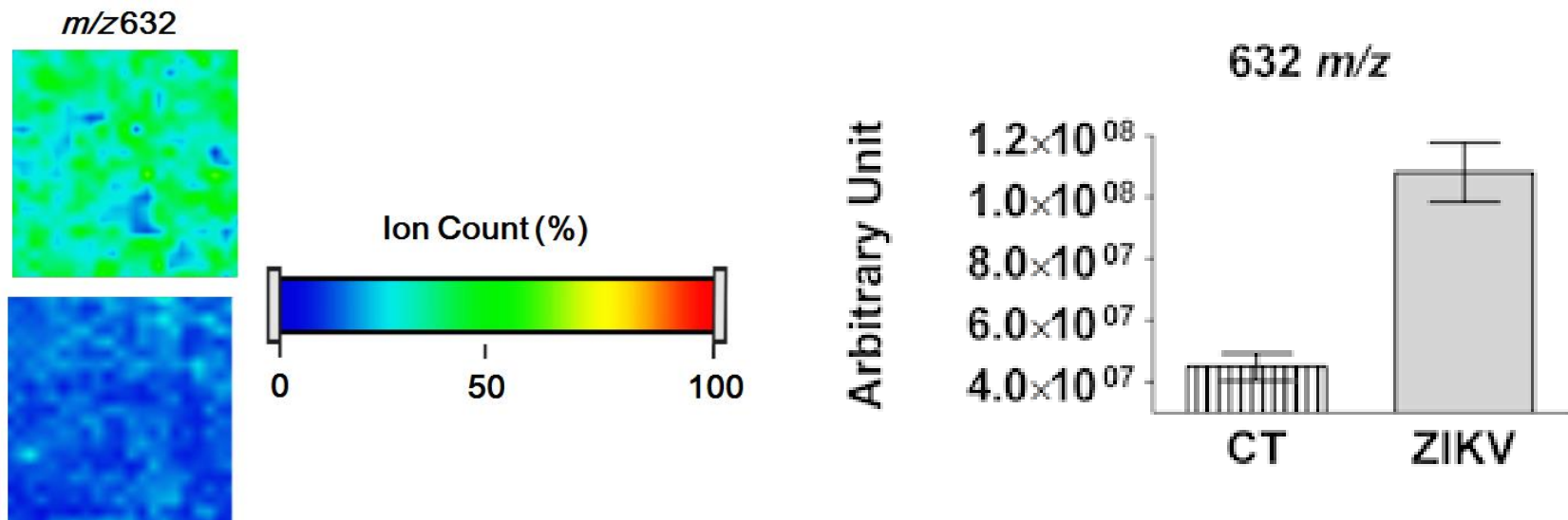
# Novo método de diagnóstico

- Novo PCR para detecção de Zika



# Metabolômica durante a infecção por Zika

- Lipidômica por Análise de Espectrometria de massas MALDI por imagem (FCF - Rodrigo Catharino)
- Caracterizamos 13 fosfolipídios que são modulados durante a infecção por Zika em células de insetos



# Lipidômica durante a infecção por ZIKV vírus

**Table 1. Lipid markers elected by PLS-DA VIP scores  $\geq 1.5$  and elucidated by MS/MS for *Aedes albopictus* C6/36 infected cells (ZIKV group).**

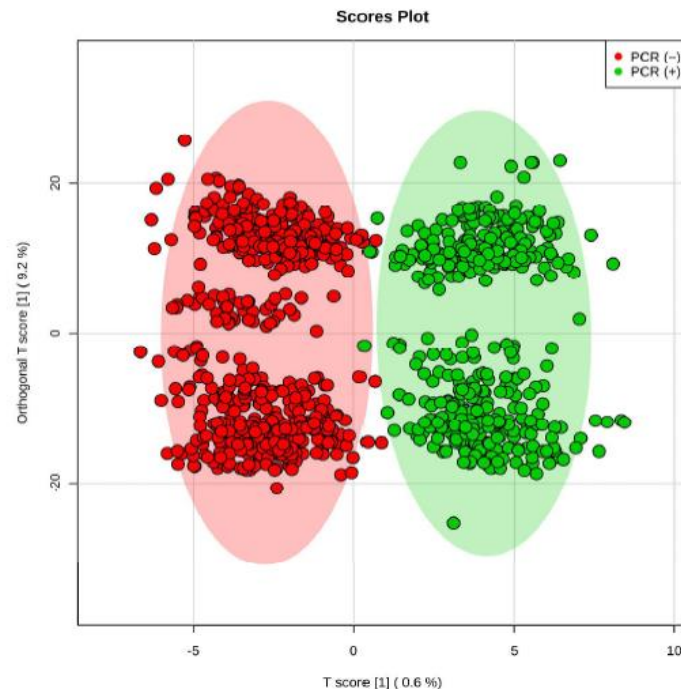
Class	Ion (m/z)	Molecule	MS/MS
Sphingolipid	400	Sphingofungin F	311, 336, 356
Phosphatidylserine	516	PS(18:4(6Z,9Z,12Z,15Z)/0:0)	272, 289, 326, 345
	518	PS(18:3(9Z,12Z,15Z)/0:0)	373, 387, 429, 474
	520	PS(18:2(9Z,12Z)/0:0)	375, 429, 431, 476
	540	PS(20:6(2Z,5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)/0:0)	373, 395, 400, 491, 496, 522
	542	PS(20:5(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)/0:0)	375, 402, 493, 498
	544	PS(20:4(5Z,8Z,11Z,14Z)/0:0)	355, 399, 456, 500
Phosphatidylcholine	530	PC(19:3(10Z,13Z,16Z)/0:0)	472, 512
	536	PC(19:0/0:0)	311, 404, 445, 447
	556	PC(6:2(3E,5E)/14:2(11E,13E))	373, 389, 400, 416, 512
	558	PC(6:2(3E,5E)/14:1(13E))	375, 402, 412, 418, 514
Dyacylglycerole	563	DG(16:1(9Z)/16:1(9Z)/0:0)	519, 537, 545
Phosphatidylethanolamine	632	PE(12:0/16:1(9Z))	544, 562, 588

doi:10.1371/journal.pone.0164377.t001



# Marcadores da infecção por Zika em humanos

- Um ensaio rápido e barato para detecção de Zika por espectrometria de massa

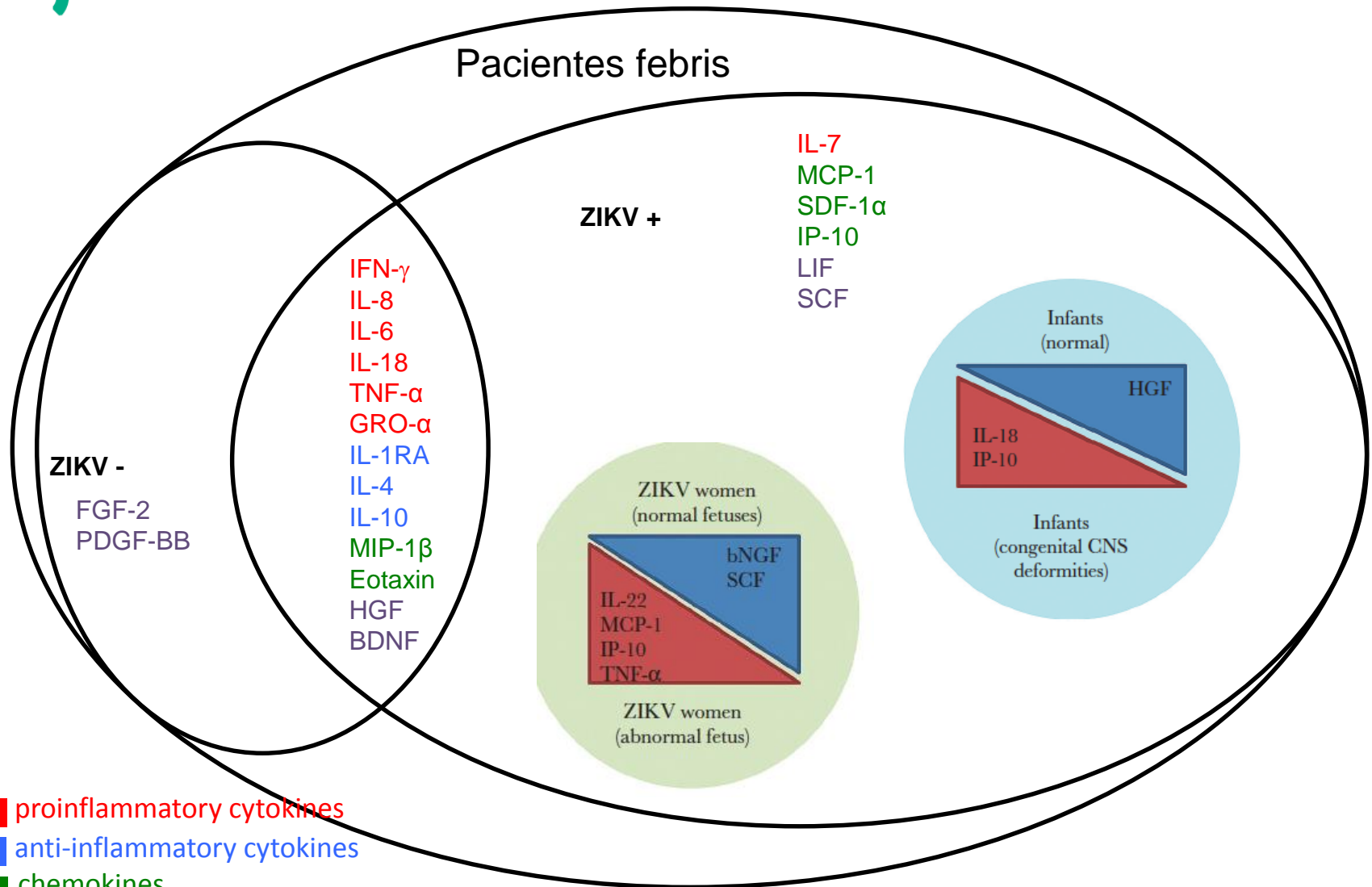


Score plot of the orthogonal partial least squares discriminant analysis (OPLS-DA). Note the clear separation of the PCR(+) and PCR(-) groups. The visual intra-group separation is attributed to the differentiation between urine and serum samples.

Figure 1

1428x1428mm (96 x 96 DPI)

# Mediadores imunes produzidos durante a infecção por Zika



- proinflammatory cytokines
- anti-inflammatory cytokines
- chemokines
- growth factors and others immune mediators

# Mensagem para casa do nosso Laboratório

- A detecção da região que codifica NS5 é mais sensível para detectar ZIKV no sangue em tempos tardios – **Novo método de diagnóstico**
- Zika altera o metabolismo de lipídios em insetos – **Alvos para inibição da produção de vírus em insetos**
- É possível utilizar metodologias de espectrometria de massa para detectar Zika em humanos – **Novo método de diagnóstico**
- A produção de mediadores imunes se correlaciona com o resultado clínico da infecção em humanos
  - ↑ IL-22, MCP-1, IP-10, and TNF- $\alpha$ : doença grave
  - ↑ IL-4, IL-10, IL-18 and IFN- $\gamma$  : doença leve
  - ↓ HGF durante a gestação correlaciona-se com dano neurológico por Zika

# OBRIGADO



# OBRIGADO



Prof. Fábio T. M. Costa  
Profa. Clarice W. Arns  
Prof. Marco A. Vinolo  
Prof. Alessandro Farias  
Prof. Pedro M. M. Vieira  
Prof. Marcelo Brocchi



Profa. Denise Cavalcanti  
Profa. Mariangêla Resende  
Dr. Rodrigo Angerami  
Prof. Kleber Feltrim  
Prof. Renato Passini  
Profa. Eliana Amaral  
Profa. Maria Laura Costa  
Profa. Helaine Milanez



Prof. Luis Carlos Ferreira  
Prof. Paolo Zanotto  
Prof. Edson Durigon

DEVISA  
Dr. André R. Freitas



Prof. Eurico Arruda  
Prof. Tadeu M. Figueiredo  
Prof. Benedito da Fonseca  
Prof. Luis Lamberti  
Prof. João Santana da Silva



Prof. Rodrigo Catharino  
Prof. Marcelo Lancelotti



Prof. Michael S Diamond  
Prof. Jonathan Miner  
Prof. Jacoo Boom



Profa. Lisa Ng  
Prof. Laurent Rénia



CAPES