

29 DE MARÇO DE 2021 POR MICROBIOLOGANDO

Você sabe o que acontece quando o coronavírus entra nas células? Os estudantes de Medicina da UFRGS explicam.

Prof. Dr. Tiago Degani Veit (ICBS-UFRGS)

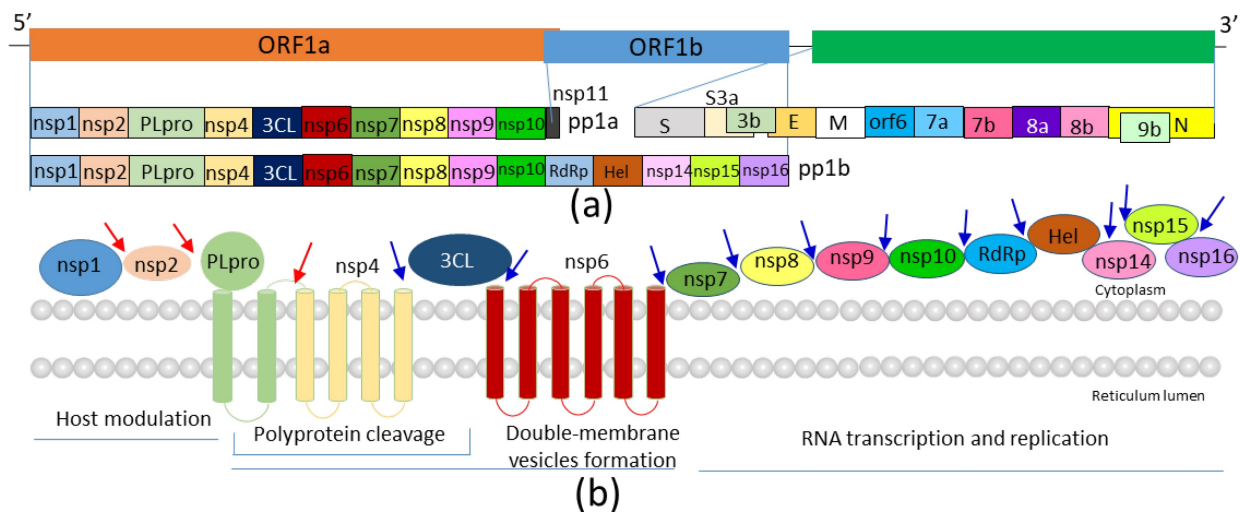
Na postagem dessa triste semana, em que a cidade onde nasci, Porto Alegre, lamentavelmente recebe destaque no jornal The New York Times como um dos epicentros da pandemia mundial de COVID-19, gostaria de compartilhar com vocês um vídeo produzido por alunos do 3º semestre do curso de Medicina da UFRGS*, dentro da disciplina de Imunologia, a qual ministro. O vídeo é a apresentação de um artigo de revisão sobre os primeiros passos da infecção pelo vírus SARS-Cov-2 e os mecanismos que ele usa para evadir a nossa resposta imune inata, que é aquela que dá o primeiro combate à infecção. Não obstante se trate de uma apresentação em nível de graduação, considero que valha a pena apresentar o tema de um ponto de vista mais acadêmico para que o leitor leigo tenha uma pequena dimensão da complexidade que envolve o estudo das interações do vírus com as células do nosso organismo a fim de que se possa valorizar o importante trabalho da ciência na busca de tratamentos contra essa perigosa infecção.

A revisão bibliográfica, produzida por pesquisadores da Universidade de Cardiff, no Reino Unido, trata do estado atual do conhecimento de três temas centrais: 1) a entrada do vírus na célula, 2) os mecanismos que a célula hospedeira tem para identificar e comunicar a outras células que o vírus entrou na célula, e 3) os mecanismos que o vírus usa para tentar impedir essa comunicação. Para a elaboração da revisão, foram usadas 78 referências, isto é, 78 artigos científicos, cada um deles focando em um aspecto bem restrito desse campo do conhecimento. Para uma melhor compreensão do leitor, farei uma breve explanação sobre esses três temas em linguagem mais acessível.

Entrada na célula: O vírus usa o receptor celular ECA2 para se ancorar nas células hospedeiras, usando para isso a proteína S. Entretanto, esse primeiro passo não é suficiente para que o vírus possa infectar a célula: após o ancoramento, a proteína S precisa ser quebrada (clivada) por uma enzima para poder entrar na célula (várias enzimas são citadas no artigo). E por que se importar com isso? Porque drogas que se ligam a essas enzimas podem e estão sendo estudadas como potenciais tratamentos contra a COVID (ver tabela mostrada em 1min59s).

Detecção viral e sinalização: Ao entrar na célula, o material genético viral é identificado por sensores de perigo (chamados de PRR no vídeo) que disparam o ‘alarme’ de infecção, uma reação em cadeia de sinalização celular (que eu chamo em aula de ‘arrepio celular’). Em questão de minutos, é produzido um sinal de alarme para todas as células vizinhas, porque a célula infectada começa a produzir moléculas sinalizadoras para avisar outras células do perigo iminente de infecção. Essas moléculas são chamadas **citocinas**, e o grupo de citocinas liberadas por células infectadas é chamado de **interferons**. Em outras palavras, a célula infectada, em pouco tempo, está ‘gritando’ para as outras células que há uma infecção em curso. Isso coloca as outras células teciduais em um estado de prontidão e, ao mesmo tempo, atrai a atenção de várias outras células envolvidas no primeiro combate à infecção viral, como macrófagos e outros leucócitos, iniciando uma resposta contra o vírus. Essa resposta é geralmente acompanhada de sintomas como febre, coriza, tosse, entre outros.

Evasão viral: Se a célula ‘gritar’ é um problema para os planos do vírus, ele precisa tentar de alguma forma impedir que a célula infectada possa denunciar essa infecção. Todos os vírus que conhecemos e que têm importância clínica possuem alguns mecanismos para retardar essa sinalização celular, mas o SARS-Cov-2 parece fazer isso tão bem que ele consegue fazer com que a sua transmissibilidade já seja alta mesmo alguns dias antes de quaisquer sintomas aparecerem. Quando olhamos para dentro do genoma do vírus, podemos perceber o verdadeiro ‘pacote de maldades’ que ele carrega: além dos genes para as proteínas que compõem a partícula viral em si, há mais de uma dúzia de proteínas ali codificadas (algumas chamadas de ORFs, outras de NSPs) que não fazem mais nada além de interferir com a habilidade da célula infectada de ‘gritar’ por ajuda. Isso faz com que ela fique mais tempo produzindo os vírus sem ser eliminada, e atrasa a resposta imunológica contra o vírus. Novamente, várias dessas proteínas, como a protease viral que dá origem às NSPs, estão sendo investigadas como alvos terapêuticos.



Representação do genoma do SARS-Cov-2 e das principais proteínas não estruturais. Fonte: Li Q & Kang C. *Microorganisms* **2020**, 8, 1250.

A lista de mecanismos de evasão apresentada no artigo, embora extensa, não é completa; há outros mecanismos de escape que envolvem a imunidade adaptativa, a parte da imunidade relacionada à capacidade de eliminarmos o vírus e de criarmos memória contra ele. Sabe-se, por exemplo, que o SARS-Cov-2 tem a habilidade de infectar linfócitos T, assim como o vírus HIV, que causa a AIDS, e isso pode estar relacionado à severa diminuição destas células em pacientes graves.

Apesar de todas essas artimanhas do vírus, a maioria de nós consegue controlar a infecção. Mas os mecanismos de escape do SARS-Cov-2 são suficientes para lhe dar uma grande vantagem inicial contra o sistema imunológico. Em muitos indivíduos, em especial aqueles com mais idade, com comorbidades ou determinadas condições genéticas, essa vantagem inicial do vírus não consegue ser controlada eficientemente, e o grande número de mortos dessa pandemia torna evidente o quão eficientes esses mecanismos de evasão podem ser. O surgimento de variantes que melhoram ainda mais a eficiência de entrada do vírus na célula acaba se somando a esses mecanismos já existentes, tendendo a aumentar ainda mais a carga viral nos infectados, o que pode dificultar ainda mais o trabalho de eliminação do vírus pelo nosso sistema imune. Enquanto esperamos pelas vacinas e por drogas que REALMENTE funcionem para controlar o vírus na sua fase inicial de infecção, as recomendações seguem sendo as mesmas: 1) DISTANCIAMENTO – evitar aglomerações a todo custo; 2) MÁSCARA – obrigatória em ambientes públicos (Pff2 ou N95; não usem mais as de pano); 3) HIGIENIZAR AS MÃOS – use sabão ou álcool gel. Se você mora em Porto Alegre, seus arredores, ou NESSE PAÍS, leve essas medidas triplamente a sério.

* O vídeo foi produzido pelos alunos Jerônimo Paniago Neto, Pietra Rosa Carneiro

Borges, Laura Fink Weyerbacher, Guilherme Raymundo Muller e Beatriz PAdoin
Camilo

Referência: Coveney et al. Innate immunology in COVID-19—a living review. Part I: viral entry, sensing and evasion. Oxford Open Immunology, 2020, 1(1). doi: 10.1093/oxfimm/iqaa004 ([clique aqui para o artigo na íntegra](#))