

Replicação do vírus da hepatite A é detalhada

Cientistas descobrem mecanismo usado pelo HAV para se espalhar pelo corpo humano, abrindo as portas para a criação de um primeiro tratamento para a doença

Entender o ciclo de replicação de um vírus é crucial para a criação de mecanismos que impeçam que ele dissemine pelo organismo que infectou. Uma equipe de cientistas da Escola de Medicina da Universidade da Carolina do Norte, nos Estados Unidos, acaba de descobrir detalhes cruciais sobre como o vírus da hepatite A (HAV) se espalha dentro do corpo humano, abrindo a possibilidade de criação do primeiro tratamento específico para uma doença que pode ter um processo de cura longo.

Os cientistas descobriram que a replicação do HAV requer interações específicas entre a proteína humana ZCCHC14 e um grupo de enzimas chamadas polimerases TENT4 polí(A). Em uma segunda etapa do estudo, o grupo identificou, em testes com camundongos, que o composto oral RG7834 consegue interromper a disseminação do vírus, impedindo a ocorrência de complicações nas células hepáticas.

“Nossa pesquisa demonstra que direcionar esse complexo proteico com uma terapia de pequenas moléculas administrada por via oral interrompe a replicação viral e reverte a inflamação do fígado, fornecendo prova de princípio para terapia antiviral e os meios para impedir a propagação da doença hepatite A em cenários de surtos”, detalha, em comunicado, Stanley M. Lemon, autor sênior do estudo, divulgado na revista *Proceedings of the National Academy of Sciences (Pnas)*, da Associação Americana de Ciências.

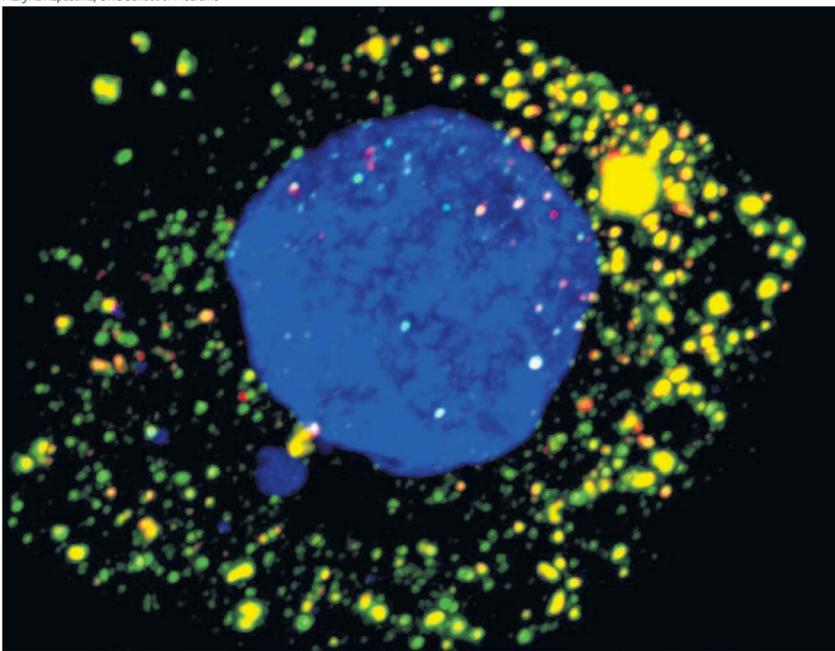
Lemon fez parte de uma equipe de cientistas que desenvolveu, nas décadas de 1970 e 1980, a primeira vacina inativada contra HAV administrada em humanos. Na avaliação dele, a quantidade de pesquisas sobre esse vírus diminuiu à medida que a fórmula protetiva se tornou amplamente disponível, em meados da década de 1990, e os casos de infecção

Em até 60 dias

Não existe um tratamento para a hepatite A, que é mais incidente em regiões com pouco saneamento básico. Em mais de 90% dos casos, a cura é espontânea, com os sintomas desaparecendo em, em média, 10 dias e a recuperação completa ocorrendo em cerca de dois meses. Febre, icterícia (pele de cor amarelada), náuseas, vômitos e urina escura são as principais manifestações clínicas da doença e podem ser amenizadas com medicamentos. Quando a hepatite A se agrava, ela pode levar à insuficiência hepática aguda.

Células hepáticas humanas infectadas pelo HAV (vermelho) e a ação do composto ZCCHC14 (verde): doença mais comum em regiões sem saneamento

Maryna Kapustina, UNC School of Medicine



despencaram. Os pesquisadores se dedicaram a investigar os vírus da hepatite B e C, que são muito diferentes do HAV e causam doenças crônicas. “É como comparar maçãs com nabos”, ilustra Lemon. “A única semelhança é que todos eles causam inflamação do fígado.”

Porém, mesmo com uma vacina eficaz, os surtos de hepatite A estão aumentando desde 2016. “Nem todos são vacinados, e o HAV pode existir por longos períodos de tempo em um ambiente — como em nossas mãos e em alimentos e água —, resultando em mais de 44 mil casos, 27 mil hospitalizações e 400 mortes nos Estados Unidos desde 2016”, ilustra Lemon, embasado

por dados do Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC). A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que 0,5% das mortes anuais por hepatites virais sejam pelo HAV, o que representa cerca de 7,3 mil óbitos.

“Ponto de inflexão”

Em 2013, Lemon e colegas descobriram que o vírus da hepatite A muda drasticamente dentro do fígado humano. O patógeno sequestra pedaços da membrana celular à medida que deixa as células do fígado, ocultando-se de anticorpos que o colocariam em quarentena para não se espalhar amplamente pela corrente sanguínea. Esse trabalho

foi publicado na revista *Nature* e forneceu informações sobre o quanto os pesquisadores ainda precisavam aprender sobre o HAV, descoberto há 50 anos.

Pouco tempo depois, um outro grupo de cientistas anunciou que tinha descoberto que o vírus da hepatite B precisava das enzimas TENT4A/B para sua replicação. Enquanto isso, Lemon liderava experimentos para procurar proteínas humanas usadas pelo HAV para o mesmo processo. Eles chegaram à ZCCHC14. “Esse foi o ponto de inflexão para o estudo atual”, conta o pesquisador. “Descobrimos que a ZCCHC14 se liga muito especificamente a uma certa parte do RNA do HAV, a molécula que contém a

informação genética do vírus. E, como resultado dessa ligação, o vírus é capaz de recrutar a TENT4 da célula humana”

Na biologia humana, a TENT4 faz parte de um processo de modificação de RNA durante o crescimento celular. Quando infecta uma pessoa, porém, o vírus da hepatite A sequestra essa enzima e a usa para replicar o seu genoma. O novo trabalho conduzido por Lemon e colegas sugere que interromper o recrutamento da TENT4 poderia quebrar a replicação viral e limitar a doença.

O grupo, então, testou o composto RG7834 para interromper a replicação do HAV. Em testes com camundongos modificados geneticamente para ter hepatite

» Minifigados impressos em 3D

Uma equipe do Gladstone Institutes criou minifigados que poderão facilitar os estudos de combate à hepatite C. Impressa em 3D, a plataforma foi apresentada, recentemente, na revista *Open Biology*. Com ela, pode-se manipular, com precisão, fluidos em organoides hepáticos — aglomerados de células que imitam a biologia de fígados humanos. “Nossa abordagem permite uma investigação mais controlada e precisa da resposta imune à infecção (...) Esperamos que nosso método acelere a descoberta de uma vacina”, afirmou, em nota, Melanie Ott, autora sênior do estudo.

A, o composto reduziu “drasticamente” a capacidade de o vírus causar lesões hepáticas, de forma segura. Apesar dos resultados, Lemon é prudente quanto à aplicação clínica da abordagem. “Esse composto está muito longe do uso humano, mas aponta o caminho para uma maneira eficaz de tratar uma doença para a qual não temos tratamento”, diz.

O composto foi desenvolvido para bloquear ativamente o vírus da hepatite B. A empresa farmacêutica Hoffmann-La Roche, que criou o remédio, o testou em humanos em ensaios de fase 1, que tem o objetivo de demonstrar a segurança da abordagem. Os estudos em animais, porém, sugeriram que o RG7834 pode ser muito tóxico se usado por longos períodos de tempo.

Os resultados não desanimaram a equipe de Lemon. “O tratamento para a hepatite A seria de curto prazo, e, mais importante, nosso grupo e outros estão trabalhando em compostos que atingiriam o mesmo alvo sem efeitos tóxicos”, justifica.

EVOLUÇÃO ANIMAL

Piolhos: dos dinossauros até os humanos

Os piolhos que hoje infestam cabeças humanas são derivados de espécies que já acometiam dinossauros e, durante dezenas de milhões de anos, foram saltando de hospedeiros e se adaptando a eles. Esse processo que facilitou a disseminação desses pequenos parasitas é detalhado na última edição da revista *Nature Ecology and Evolution* por pesquisadores da Universidade de Illinois em Urbana-Champaign, nos Estados Unidos.

O grupo comparou os genomas e as árvores genealógicas de piolhos e seus hospedeiros mamíferos e descobriu que as duas árvores compartilham muitos galhos e têm ramificações paralelas. A hipótese levantada pelos cientistas é de que, provavelmente, os piolhos datam de 90 milhões a 100 milhões de anos e parasitaram os primeiros dinossauros ou pássaros.

“Depois que os dinossauros foram extintos, há cerca de 65 milhões de anos, e pássaros e mamíferos realmente se diversificaram, os piolhos também começaram a pular para novos hospedeiros e se diversificar”, afirma, em comunicado, Kevin

P. Johnson, que liderou o estudo com Jorge Doña.

Johnson explica que há mais de 5 mil espécies de piolhos atualmente, e eles são divididos em dois grandes grupos conforme os hábitos alimentares: os mastigadores, que mastigam a pele ou secreções, e os sugadores, que perfuram a pele para consumir o sangue de seus hospedeiros. O segundo tipo só parasita mamíferos. Os mastigadores têm um grupo de hospedeiros mais ampliado.

Estudos genômicos anteriores ao do grupo de Illinois mostraram que os sugadores estão intimamente relacionados a dois grupos de piolhos mastigadores e que cada um dos principais grupos dessa linhagem está presente em pelo menos um animal do grupo Afrotheria, a mais antiga linhagem de mamíferos, surgida na África, que engloba elefante, hircace e porco-da-terra, entre outros bichos.

Mais estudos

O trabalho de Johnson e Doña, por sua vez, sugere que o grupo Afrotheria foi o hospedeiro mamífero original dos piolhos. Os cientistas expandiram a amostragem genômica desses insetos para comparar a história evolutiva

Jos van Adrichem



deles com a dos mamíferos ancestrais. O sequenciamento mostrou que os piolhos de elefante, hircace e musarinho-elefante eram os mais antigos no grupo de piolhos mastigadores e

sugadores que se alimentavam de mamíferos.

“Isso mostra que esses piolhos de mamíferos começaram nesse estranho grupo de mamíferos africanos e, depois, mudaram

para outros mamíferos”, enfatiza Johnson. “E, à medida que certos grupos de mamíferos se separaram — por exemplo, geograficamente —, eles divergiram e também seus piolhos.”

Sequenciamento indica que os primeiros mamíferos hospedeiros são de um grupo de animais africanos, como o hircace (foto) e os elefantes

A análise genômica também indica que, antes dos mamíferos, os piolhos podem ter tido um hospedeiro ancestral aviário. Segundo Johnson, apesar de raras, as mudanças de hospedeiros de pássaros para mamíferos já aconteceram. A equipe encontrou relatos de mudanças para lêmures de Madagascar, roedores sul-americanos e alguns marsupiais

“Mas, uma vez que os piolhos aprenderam a se alimentar de mamíferos, eles puderam pular mais facilmente de uma espécie de mamífero para outra e, provavelmente, tiveram mais oportunidades para fazê-lo”, cogita. Para o grupo, as constatações devem continuar sendo estudadas, pois lançam nova luz sobre um questionamento antigo acerca das razões de os principais grupos de piolhos parasitas não se distribuírem uniformemente entre os mamíferos.