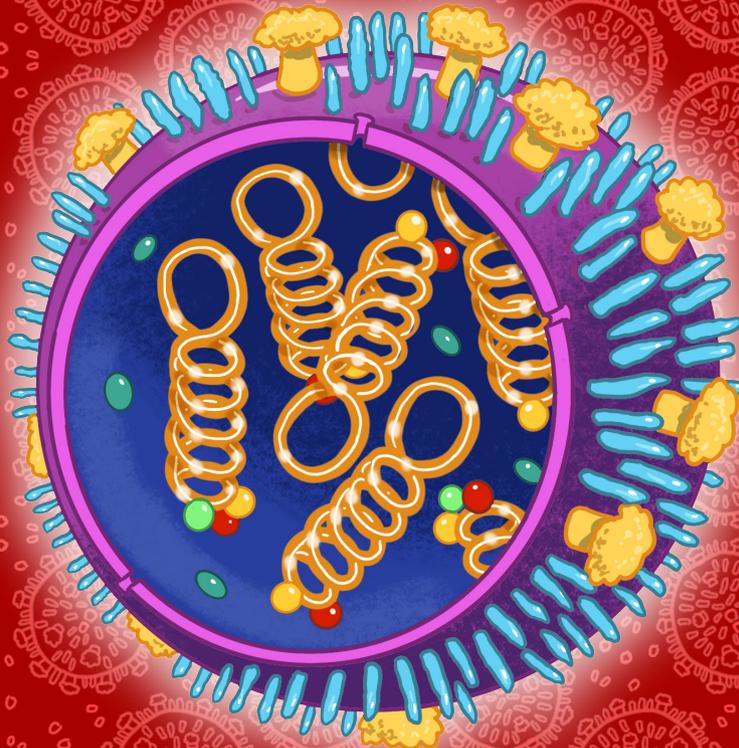


VÍRUS DA GRIPE

DESAFIOS DO SISTEMA IMUNITÁRIO E
DA MEDICINA À LUZ DA EVOLUÇÃO



TERESA NOGUEIRA • RITA PONCE



VÍRUS DA GRIPE:

DESAFIOS DO SISTEMA IMUNITÁRIO E
DA MEDICINA À LUZ DA EVOLUÇÃO

A GRIPE NA HISTÓRIA

Todos os anos com a chegada do outono e do inverno começam a surgir surtos¹ de gripe. As condições climatéricas de maior humidade e temperaturas mais baixas favorecem a propagação do vírus que provoca a doença e o facto de passarmos mais tempo em ambientes fechados facilita os contágios, justificando assim a sua sazonalidade².

O nome da doença nos países anglo-saxónicos, *influenza* — que é também o nome do vírus que causa a gripe —, reflete esta sazonalidade. *Influenza* é uma palavra italiana e a doença foi assim chamada pois os médicos na idade média acreditavam que esta se devia a uma “influência” dos astros .

¹ Surto: aumento rápido de casos de doença numa determinada região geográfica; o mesmo significado que epidemia.

² O termo português — gripe — deriva da palavra francesa *grippe*, agarrar com força, refletindo a forma brusca com que se manifestam os sintomas iniciais da doença.

Embora haja surtos de gripe todos os anos, ocasionalmente surgem surtos em que há mais pessoas infetadas e mais casos graves. Chega a haver grandes pandemias mundiais, como a terrível gripe espanhola que em 1918 matou mais jovens do que a Primeira Guerra Mundial, a gripe asiática de 1957-1958, a gripe de Hong Kong de 1968 e mais recentemente a epidemia de 2009.

A gripe espanhola foi das epidemias mais mortíferas de que há registo — estima-se que entre a primavera de 1918 e o inverno de 1919 tenha infetado 500 milhões de pessoas (1/3 da população mundial na época) e causado a morte a pelo menos 50 milhões³. Decorria a Primeira Guerra Mundial e a Espanha, que manteve a sua neutralidade na guerra, era o único país onde os correspondentes noticiavam a doença, razão pela qual a epidemia passou a ser conhecida como “gripe espanhola” embora não tenha surgido em Espanha. Na verdade ainda não se sabe ao certo onde se originou a pandemia: pode ter sido no norte da Europa, em França, na China ou nos EUA, locais onde tinham ocorrido surtos um pouco antes. A gripe espanhola teve uma particularidade: enquanto que habitualmente

³ A população atual de Portugal é de 10 milhões.

os grupos mais vulneráveis são as crianças pequenas e os idosos, neste caso a mortalidade atingiu sobretudo os jovens adultos entre os 20 e os 40 anos. Sabe-se hoje que se tratou de uma estirpe H1N1 e ainda hoje decorrem trabalhos de investigação para descobrir porque é que esta estirpe foi tão mortífera.

A gripe asiática de 1957-1958 foi registada pela primeira vez em 1957 no este asiático e causou entre um a dois milhões de mortes em todo o mundo. Esta epidemia foi causada por uma estirpe viral H2N2 que surgiu por redistribuição de segmentos do genoma de estirpes humanas e aviárias. A gripe de Hong Kong surgiu em Hong Kong e deveu-se a uma nova estirpe viral — H3N2 — que tal como na pandemia anterior, também surgiu por rearranjo de segmentos do genoma do vírus. Estima-se que tenha causado um milhão de mortes. Recentemente, em 2009, surgiu uma outra pandemia, desta vez causada por uma nova estirpe H1N1 contendo material genético de estirpes de vírus de gripe de humanos, aviárias e suínas, embora não sendo tão mortífera como a gripe espanhola, era altamente contagiosa.

Existem estirpes de vírus da gripe que infetam outras espécies, tais

como aves e outros mamíferos, tendo características que as tornam específicas para estes organismos, embora possam, ao longo do tempo, sofrer alterações que lhes permitem infectar novas espécies hospedeiras.

O vírus da gripe sofre alterações — evolui — com rapidez. Estas alterações podem ocorrer por acumulação de alterações pontuais no material genético ou por rearranjos do material genético de diferentes estirpes, devido a fenômenos de redistribuição, uma vez que o genoma destes vírus é segmentado.

Atualmente investiga-se a origem e a explicação para os efeitos mais nefastos de algumas estirpes mais agressivas, procurando-se respostas, entre outros campos da ciência, na evolução dos genomas destes vírus.

O VÍRUS DA GRIPE

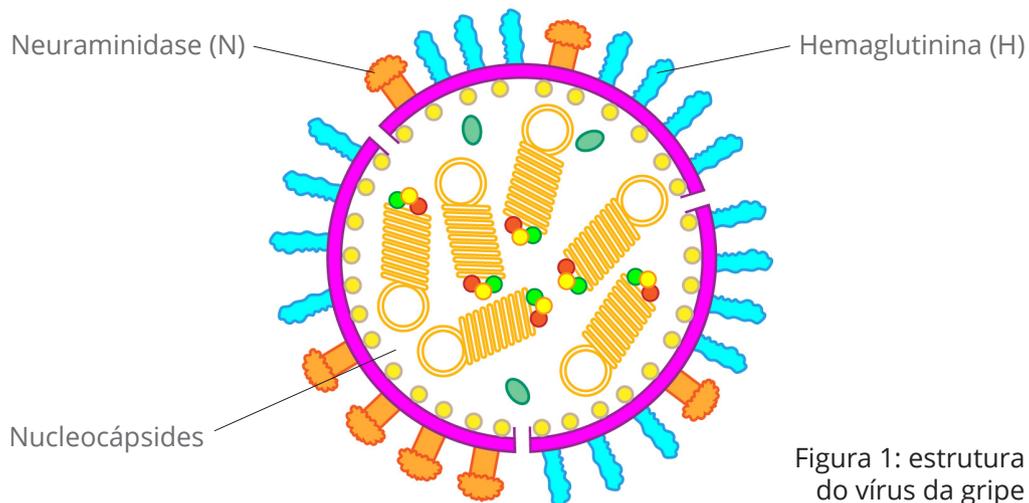
ESTRUTURA E ORGANIZAÇÃO

A gripe é uma doença respiratória aguda, geralmente benigna, mas que pode no entanto ter grande impacto em termos de saúde pública, tanto pela sua morbidade e mortalidade, como a nível da economia da Saúde. Esta doença é causada por vírus da família *Orthomyxoviridae*. Existem quatro géneros distintos de vírus da gripe, sendo que, pelo menos, três destes (*Alphainfluenzavirus*, *Betainfluenzavirus* e *Gammainfluenzavirus*) causam gripe nos humanos, embora com frequência (e gravidade) bem distintas.

De um modo geral, os vírus são partículas constituídas por material genético (DNA ou RNA) englobados numa cápside de natureza predominantemente proteica. Fora das células vivas estas partículas são inertes, podendo em alguns casos permanecer no ambiente por longos períodos de tempo, como acontece com os esporos e

as sementes de alguns seres vivos. No entanto, quando entram nas células hospedeiras, comportam-se como parasitas intracelulares, explorando a maquinaria celular para a síntese de novas partículas virais — a progénie viral (descendência).

Os membros da família *Orthomyxoviridae* possuem nucleocápsides de simetria helicoidal e genomas de RNA de cadeia simples e polaridade negativa, ou seja, de cadeia não codificante. O genoma viral apresenta-se subdividido entre seis e oito segmentos, cada um deles codificando para (uma ou duas) diferentes proteínas virais.



Cada segmento de RNA encontra-se compactado conjuntamente com proteínas virais formando assim nucleocápsides estruturalmente independentes (em número de oito no caso da gripe A). Uma destas proteínas virais é a enzima RNA-polimerase RNA-dependente, essencial para o ciclo replicativo do vírus pois permite a síntese de novas moléculas de RNA a partir do genoma viral. Esta função é exclusiva dos genomas de vírus de RNA.

As partículas virais são pleomórficas, i.e. não apresentam uma estrutura fixa, apesar de poderem ser esféricas, com um diâmetro de 100 nm, ou filamentosas, de 80 a 120 nm. Encontram-se ainda revestidas por um invólucro viral de natureza lipídica originado a partir da célula hospedeira infetada e que exhibe na sua face externa duas glicoproteínas de origem viral: a hemaglutinina e a neuraminidase. Estas formam estruturas que se encontram projetadas cerca de 10 nm à superfície da partícula viral e possuem um papel relevante no ciclo replicativo e na patogenia viral. Funcionam como importantes antígenos de superfície, responsáveis pela variação antigénica viral e imunidade do hospedeiro.

Existem, pelo menos, três tipos de vírus da gripe com capacidade para causar doença em humanos: vírus da gripe do tipo A, B e C. Geralmente, ouvimos falar dos tipos A e B por serem os mais comuns e epidémicos. O tipo B pode apresentar alguma variação antigénica, estando na origem de surtos epidémicos sazonais, enquanto o tipo C é antigenicamente estável e somente causa doença moderada em indivíduos imunocomprometidos.

Os vírus da gripe do tipo A, em particular, causam doença moderada a grave e podem também ser transmitidos a outros animais. São também antigenicamente muito variáveis e são os agentes etiológicos da maior parte das gripes e, sempre, das pandemias esporádicas. Estão subdivididos em diferentes subtipos, como por exemplo: gripe A H1N1, H3N2, H5N1 ou H7N9. Os vários subtipos são caracterizados pelas diferentes moléculas de hemaglutinina (H) e neuraminidase (N) que exibem à superfície da partícula viral.

A hemaglutinina é uma glicoproteína que se encontra ancorada no invólucro viral. A hemaglutinina é responsável por reconhecer especificamente e estabelecer ligação ao ácido siálico — um receptor de superfície das membranas das células epiteliais do

sistema respiratório ou do trato digestivo (embora mais raramente, alguns vírus da gripe também induzam patologia gastrointestinal). A hemaglutinina tem pois como principal função ligar o vírus ao receptor da célula hospedeira. O seu nome provém dos primeiros testes de identificação dos vírus da gripe, pois estes aglutinavam as hemácias usadas no teste. As diferentes variantes são numeradas de H1 até H15, sendo que nem todas são específicas de células humanas.

A neuraminidase é outra proteína que é exibida na face externa do invólucro viral, que também reconhece o ácido siálico da célula hospedeira, degradando-o e desempenhando um papel muito importante na libertação das novas partículas virais durante o ciclo de replicação viral. As diferentes variantes são igualmente numeradas, de N1 até N9.

CICLO DE REPLICAÇÃO VIRAL

Os vírus são partículas de dimensões sub-celulares (geralmente, de dimensões inferiores à das células). Estas partículas virais, ou viriões, conseguem entrar para o interior de uma célula hospedeira, iniciando o ciclo de replicação viral, que consiste na síntese de todas as moléculas necessárias para a geração dos novos viriões descendentes. Pode-se dizer assim que os vírus são parasitas intracelulares obrigatórios.

O ciclo de replicação dos vírus da gripe inicia-se com o reconhecimento (adsorção) entre a célula hospedeira e o virião. Este reconhecimento é mediado pelas espículas de hemaglutinina que se encontram projetadas à superfície da partícula viral, ancoradas no invólucro viral de origem lipídica, e que se ligam aos receptores de ácido siálico na superfície celular. Havendo este reconhecimento específico, devido à sua origem lipídica, o vírus é internalizado e as nucleocápsides (contendo as moléculas de RNA) são libertadas no citosol.

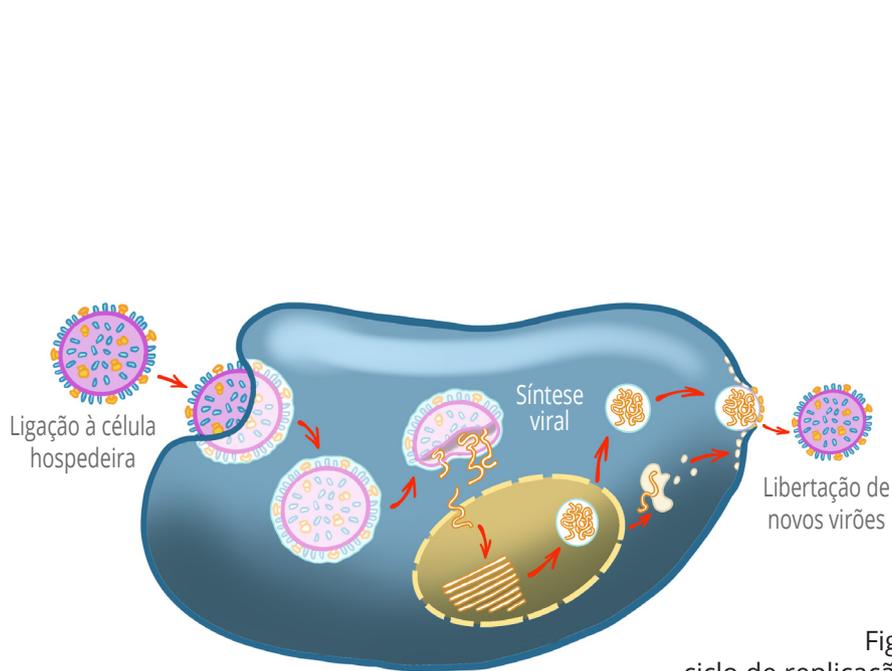


Figura 2:
ciclo de replicação viral

Segundo o dogma central da Biologia Molecular, a informação genética flui do DNA para o RNA e deste para as proteínas através dos mecanismos moleculares de transcrição e tradução. Há porém exceções a esta direção do fluxo da informação genética, como acontece com alguns vírus. Uma vez que os vírus da gripe são vírus de RNA de polaridade negativa, ou seja de cadeia não codificante, o genoma viral apenas serve de molde para a síntese da cadeia complementar codificante. A transcrição em RNA mensageiro viral para servir de molde para a tradução em proteínas virais, ocorre no núcleo, por ação da enzima RNA-polimerase RNA-dependente que o virião traz consigo, em associação com as nucleocápsides.

Para que haja replicação e síntese de novas cadeias de RNA de polaridade negativa para serem encapsuladas e se formarem novos viriões, é ainda necessário que seja sintetizado um intermediário replicativo de polaridade positiva, para cada um dos segmentos do genoma. Esta etapa está sujeita a uma frequência relativamente elevada de mutação génica.

A GRIPE

A gripe é uma infeção respiratória aguda que afeta uma parte da população, sobretudo no inverno.

Quando um indivíduo infetado tosse ou espirra, milhões de partículas virais são lançadas no ambiente através de aerossóis que conseguem espalhar-se pelo ar e depositar-se em algumas superfícies. Os ambientes pouco ventilados promovem a persistência destas partículas no ar, e a sua inalação por outros indivíduos. A infeção também se pode dar através do contacto com superfícies contaminadas.

Deste modo, em ambientes potencialmente contaminados, é de especial relevância a lavagem frequente das mãos, bem como a ventilação destes espaços.

Quando as partículas virais atingem a mucosa das vias aéreas superiores onde iniciam o ciclo de replicação, desencadeia-se o processo de disseminação permitindo que alguns viriões atinjam os pulmões. Os primeiros sintomas da doença surgem nos primeiros quatro dias após a infecção pelo vírus (período de incubação). A gravidade da doença, no entanto, pode variar de pessoa para pessoa infetada, em particular do seu sistema imunitário.

A infecção e inflamação induzidas pelo vírus levam à alteração do funcionamento do epitélio do aparelho respiratório, permitindo o aparecimento de infecções secundárias oportunistas potencialmente fatais, tais como pneumonia pulmonar bacteriana por *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* e *Haemophilus influenzae*.

Somente nos casos em que existe infecção bacteriana secundária é que a terapia com antibióticos específicos se justifica. Contudo, segundo o estudo do Eurobarómetro de 2013, quarenta por cento

dos europeus acreditam erradamente que os antibióticos são eficazes contra a gripe e as constipações.

A gripe é frequentemente confundida com a constipação, uma vez que ambas as doenças partilham alguns dos seus sintomas mais frequentes, tais como a congestão nasal, os espirros, a garganta inflamada e a tosse. No entanto, são duas doenças diferentes, provocadas por infeções do aparelho respiratório por vírus diferentes.

A constipação é uma infeção das vias aéreas superiores: naso- ou rinofaringite que poderá evoluir para uma infeção de ouvidos. A gripe, por outro lado, caracteriza-se pelo início súbito de mal estar, febre alta acompanhada de dores de cabeça e musculares e tosse seca. É uma doença que pode afetar, tanto as vias aéreas superiores, como inferiores, podendo originar pneumonia, bem como dar origem a sintomas gastrointestinais.

EVOLUÇÃO DO VÍRUS DA GRIPE

(ECOLOGIA)

O vírus da gripe é um bom modelo para o estudo e ensino dos mecanismos evolutivos. A “matéria prima” da Evolução é a variabilidade genética. O vírus da gripe evolui rapidamente e apresenta uma grande diversidade genética. Ao longo das suas sucessivas gerações, os vírus da gripe diversificam o seu genoma através de dois mecanismos diferentes: a deriva antigénica e a mudança antigénica por redistribuição dos segmentos do genoma. As novas variantes podem conferir ao vírus a capacidade de escapar à ação do sistema imunitário, adquirindo deste modo uma vantagem adaptativa. Assim, estas novas variantes poderão persistir e disseminar-se em populações de hospedeiros suscetíveis.

DERIVA ANTIGÉNICA

A deriva genética refere-se às mutações pontuais que ocorrem e que se vão acumulando nos genes que codificam as proteínas virais, e em particular as de superfície destes vírus — aquelas que são reconhecidas pelos anticorpos.

Estas mutações ocorrem durante a replicação do material genético do vírus. De cada vez que o material genético do vírus é replicado, pela ação da RNA-polimerase RNA-dependente viral, podem ocorrer erros na síntese, originando assim mutações. Enquanto a DNA-polimerase, a enzima que sintetiza DNA, tem capacidade de *proof-reading* (deteção de erros durante a síntese e correção), a RNA-polimerase RNA-dependente viral não tem ação de *proof-reading*. Por isso, durante a replicação do material genético do vírus da gripe ocorrem muito mais erros do que, por exemplo, durante a replicação do nosso material genético.

As mutações são aleatórias e podem ocorrer em qualquer local do genoma. As consequências da mutação também podem variar — podem ter um efeito negativo (se a proteína perder função,

por exemplo), neutro (se não afetar a proteína, como no caso das mutações sinónimas) ou positivo (se conferir alguma vantagem). No caso destas mutações ocorrerem nos genes que codificam as proteínas de superfície, podem permitir que o vírus escape à imunidade do hospedeiro.

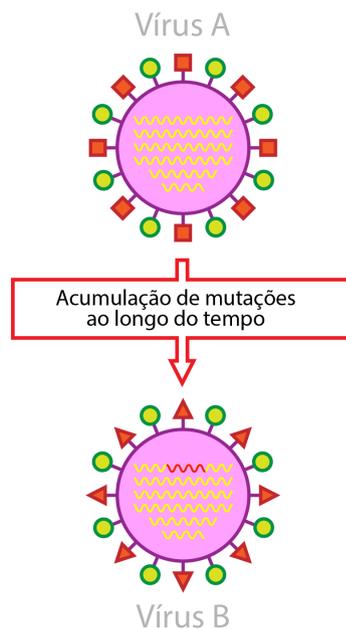
VARIAÇÃO (MUDANÇA) ANTIGÉNICA E REORGANIZAÇÃO DO GENOMA DO VÍRUS DA GRIPE

Um mecanismo molecular que contribui para a rápida evolução do vírus da gripe é a reorganização do genoma, por redistribuição de segmentos. O genoma do vírus da gripe A encontra-se dividido em oito segmentos, cada um deles codificando, em geral, para uma ou duas proteínas/funções virais. Se uma célula suscetível de um hospedeiro estiver exposta e for infetada simultaneamente com duas, ou mais, diferentes variantes do vírus da gripe, vários segmentos de genoma poderão estar a ser replicados em simultâneo. Durante este processo diferentes nucleocápsides serão formadas em simultâneo, provenientes de estirpes virais geneticamente distintas. No entanto, aquando da libertação dos novos viriões, várias diferentes combinações de nucleocápsides poderão ser encapsidadas em cada

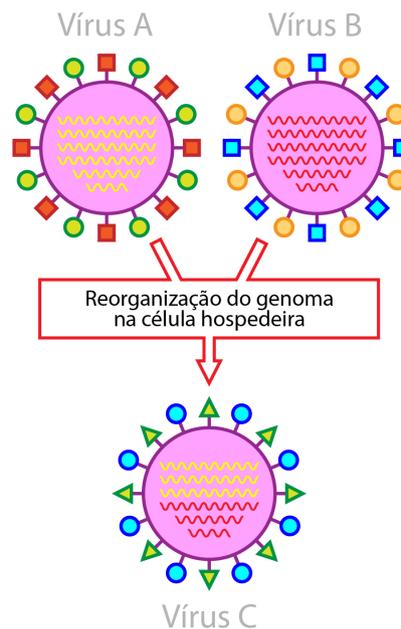
virião. Cada virião será formado pelas oito diferentes nucleocápsides que constituem o genoma viral completo, embora, cada uma delas possa ter uma origem diferente, caso tenha havido reorganização do genoma.

Evolução do Vírus da Gripe

Deriva Antigénica



Mudança Antigénica



Este mecanismo de reorganização do genoma surge em resultado de alguns animais poderem ser infetados com diferentes variantes do vírus da gripe. Os suínos, por exemplo, são suscetíveis a variantes virais humanas e aviárias. Deste modo, quando as células epiteliais do trato respiratório dos porcos, por estes poderem ser hospedeiros comuns, são infetadas simultaneamente por variantes diferentes do vírus, podem formar-se novos viriões contendo uma combinação de material genético com origem simultaneamente em vírus de gripe aviária, humana e suína.

Este rearranjo de segmentos de RNA genómico entre diferentes variantes do vírus da gripe pode levar à criação de novas combinações de proteínas H e N. Se as novas proteínas virais forem suficientemente diferentes das que se encontravam a circular entre os humanos, e para as quais ainda não exista proteção imunitária, esta nova variante poderá, como resultado, disseminar-se rapidamente numa população humana suscetível à nova forma viral. Além disso, o rearranjo também pode resultar numa variante mais virulenta. Estas reorganizações dos genomas virais estiveram na origem das pandemias da gripe espanhola, asiática, da gripe de Hong Kong e da gripe de 2009.

EPIDEMIOLOGIA E VACINA PARA A GRIPE



Os surtos de gripe são característicos das estações do outono e do inverno. Em Portugal os “picos” da época da gripe costumam ocorrer em janeiro/fevereiro. Os vírus conseguem manter-se viáveis em condições de humidade (devido à necessidade do invólucro viral de origem lipídica se manter intacto para que haja infeção), por isso as condições climatéricas de inverno, com maior humidade e temperaturas mais baixas favorecem a propagação do vírus. Além disso, os nossos comportamentos durante o inverno favorecem o contágio, ao passarmos mais tempo em ambientes fechados, com mais pessoas.

Um estudo nos Estados Unidos da América mostrou que a duração das epidemias nas cidades parece depender também das características da própria cidade. Em cidades maiores, com maior densidade populacional, fator que facilita a transmissão, as épocas da gripe são geralmente mais longas e menos dependentes das condições climáticas, enquanto em cidades mais pequenas os surtos são mais curtos e mais dependentes das condições climáticas.

As epidemias são monitorizadas em todo mundo, sendo avaliadas as estirpes em circulação e os seus efeitos na população, o que permite desencadear alertas e desenvolver vacinas apropriadas em cada ano. Esta monitorização decorre ao longo de todo ao ano, uma vez que a época da gripe durante o inverno do hemisfério sul ocorre quando no hemisfério norte ainda é verão.

AS VACINAS

Todos os anos, no outono, a Direção-Geral da Saúde (DGS), a autoridade de saúde em Portugal, indica uma época de vacinação da gripe e aconselha a vacinação dos grupos considerados mais vulneráveis. Como o “pico” da época da gripe costuma ser em janeiro/fevereiro, é aconselhado que a vacinação seja feita antes. A vacina, porém, começa a ser preparada bem mais cedo.

A vacina contra a gripe, tal como outras vacinas, é uma preparação de substâncias derivadas de um agente infeccioso determinado ou quimicamente semelhante a esse⁴. Ao ser administrada, a vacina vai induzir uma resposta imunitária específica para este agente

⁴ De acordo com a vacina em causa, há diferenças nos antígenos utilizados e no modo de produção.

infecioso, como se o indivíduo estivesse infetado por este (é “imunogénica”), mas sem provocar a doença, pois não possui agente infeccioso com capacidade de se reproduzir e causar a doença. Assim, esta resposta imunitária é protetora contra a doença. No caso do indivíduo vacinado vir a ser realmente infetado, o sistema imunitário poderá responder rápida e eficazmente.

Há doenças que se as contraírmos uma vez ficamos protegidos para o resto da vida. No caso da gripe, porém, se a contraírmos num determinado ano não impede que voltemos a ter gripe no ano seguinte. Isto porque o vírus sofre alterações genéticas (mutações, e ocasionalmente rearranjos) e as estirpes em circulação variam de um ano para outro. Por esta razão, a vacina contra a gripe tem uma composição diferente todos os anos e está preparada para nos proteger no ano em que a tomamos.

As vacinas administradas em Portugal seguem as recomendações da Organização Mundial de Saúde (OMS) para a época outono-inverno para o hemisfério norte⁵: todos os anos, em fevereiro, a OMS emite informações sobre as variantes prováveis do vírus da gripe que se prevê que circularão no hemisfério norte no inverno seguinte, e

⁵ As recomendações da OMS para o hemisfério norte e hemisfério sul ocorrem separadamente e de acordo com calendário próprio.

os fabricantes iniciam a produção da vacina. Como o processo de fabrico, registo e licenciamento demora 6-7 meses, a vacina fica disponível em setembro-outubro.

As recomendações são baseadas nas estirpes em circulação e no conhecimento gerado pela investigação sobre a dinâmica das populações dos vírus da gripe. Por exemplo, no ano 2019, para o hemisfério norte, a vacina trivalente continha antígenos de superfície das estirpes^{6,7}:

- Uma estirpe viral A (H1N1)pdm09 idêntica à estirpe A/ Michigan/45/2015;
- Uma estirpe viral A (H3N2) idêntica à estirpe A/Singapore/ INFIMH-16-0019/2016;
- Uma estirpe viral B (linhagem Victoria) idêntica à estirpe B/ Colorado/06/2017

A vacina quadrivalente inclui para além das anteriores, também:

- Uma estirpe viral B (linhagem Yamagata) idêntica à estirpe B/ Phuket/3073/2013

⁶ A nomenclatura das estirpes do vírus da gripe segue convenções internacionais, que indicam o tipo de antígeno (A, B, ou C), hospedeiro de origem caso não seja humano, origem geográfica, número da estirpe e ano em que foi isolada. No caso dos vírus A indica também a descrição da hemaglutinina e neuramidase (p.e. H1N1)

⁷ As recomendações anuais podem ser consultadas no site dgs.pt, ou no folheto informativo que acompanha a vacina contra a gripe.

Consoante a vacina em causa, há diferenças nos modo de produção. No caso da vacina contra a gripe, existem vários métodos aprovados para sua produção, mas o método mais comum é o método dos ovos, que implica a utilização de ovos embrionados e consiste em proliferar os vírus em ovos fertilizados de galinha e sua posterior purificação e inativação. O processo inicia-se com a escolha das estirpes alvo que se deseja incluir na vacina. Os ovos fertilizados de galinha são inoculados com duas estirpes virais — uma estirpe alvo e uma estirpe adaptada a células de galinha e que é inofensiva para humanos. Os vírus irão replicar dentro dos ovos e irá ocorrer rearranjo entre os segmentos do genoma viral das duas estirpes. Selecionam-se vírus que contenham os segmentos de H e de N da estirpe alvo e com restante genoma (restantes seis segmentos) da estirpe que se replica eficazmente em células de galinha. Esta nova estirpe irá ser produzida em massa em ovos fertilizados de galinha e posteriormente selecionada e inativada. Seguem-se mais fases de purificação e testes. Este método é fiável, mas é lento, pelo que não é adequado em casos de grande procura ou de pandemia. Na composição final da vacina existem outros componentes, como estabilizantes para garantir a estabilidade da solução e adjuvantes, compostos que potenciam a resposta imunitária.

A capacidade da vacina para proteger da gripe depende da coincidência das estirpes incluídas na vacina, previstas meses antes, com as estirpes em circulação na comunidade e as próprias características da pessoa vacinada, como por exemplo a sua idade e estado geral de saúde.

Atualmente investiga-se a possibilidade de usar métodos mais rápidos de produção de vacinas para a gripe e também o desenvolvimento de vacinas “universais”, que possam conferir proteção contra todas as estirpes de gripe.

JOGO

UM VÍRUS EM EVOLUÇÃO

O jogo que a seguir propomos tem como objetivo ajudar a compreender a evolução do genoma do vírus da gripe através de redistribuição dos segmentos do genoma e de mutações genéticas.

Este jogo pretende explorar os rearranjos que ocorrem naturalmente no genoma do vírus da gripe, em resultado da interação de diferentes animais infetados e da geração sazonal de novas variantes.

Cada equipa representa um diferente animal hospedeiro. Ao longo do jogo será exposto a diferentes variantes do vírus, podendo ser infetado. O vírus vai também sofrendo alterações ao longo do jogo. O jogo termina quando uma nova estirpe gerada tem a capacidade de infetar um hospedeiro humano.

Esta atividade pode ser explorada nos seguintes níveis de ensino:

Secundário

1. Biologia do 12.º ano, na unidade 3 relativa à “Imunidade e Controlo de Doenças” onde são abordadas as defesas do sistema imunitário e os desequilíbrios que levam ao aparecimento de doenças,
2. Biologia e Geologia do 11.º ano que inclui a unidade 7 relativa à “Evolução Biológica”,

Básico

1. Ciências Naturais de 9.º ano, na unidade “Saúde individual e comunitária” em particular ao nível da coevolução parasita e hospedeiro,
2. Ciências Naturais de 6.º ano, na unidade “Microorganismos”, onde se exploram as infeções microbianas e a importância das vacinas.

INTRODUÇÃO

O vírus da gripe é o agente etiológico, ou causador, da gripe. Este vírus não infeta somente o Homem, infeta uma grande variedade de vertebrados, como, aves, porcos e cavalos.

Sobre a superfície de cada partícula viral existem as glicoproteínas antigénicas hemaglutinina (H) e neuraminidase (N). Existe uma

grande variedade de proteínas H (H1, H2, H3,...) e de proteínas N (N1, N2, N3...), mas cada vírus apenas possui um tipo de H e um tipo de N. Esta combinação é usada na sua identificação (por exemplo H3N2 ou H1N1). Além disso, a combinação de H e N é o que confere a especificidade de um vírus para as células hospedeiras: por exemplo a estirpe H3N2 geralmente infeta porcos, mas também humanos e a estirpe H1N1 geralmente infeta apenas humanos.

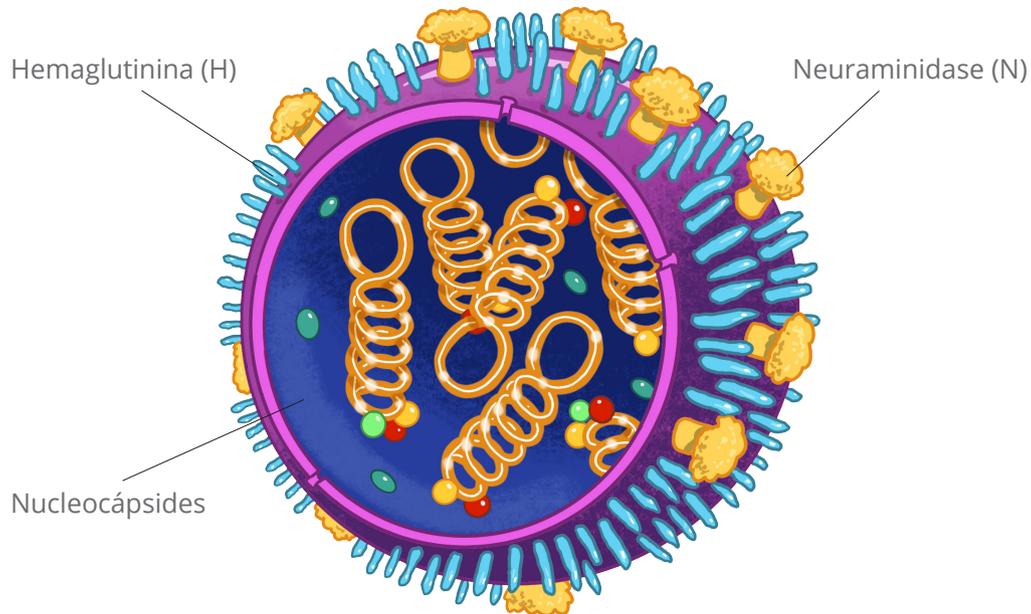


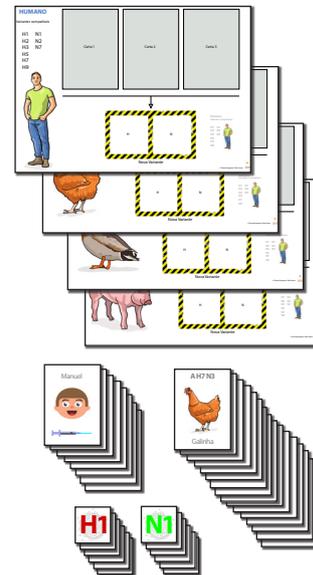
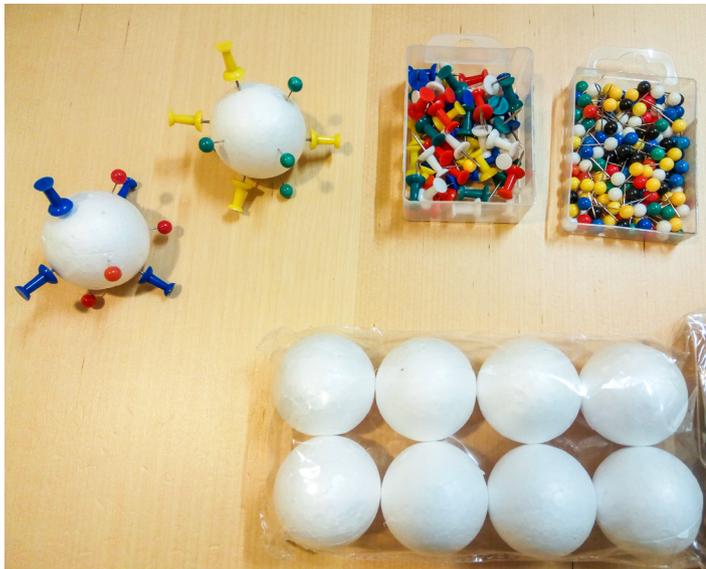
Figura 3: Estrutura tridimensional do vírus da gripe.

O genoma do vírus da gripe é segmentado e contém informação para sintetizar proteínas virais, entre elas, H e N. Quando o vírus infeta uma célula, são formados novos vírus que por sua vez podem infectar novas células. Porém, se um hospedeiro se encontra infectado simultaneamente com duas variantes diferentes de vírus da gripe, os descendentes destes vírus poderão conter uma mistura do genoma desses dois vírus — surge uma nova variante antigénica. Acresce que em cada geração viral, podem surgir novas mutações. Novas variantes podem ter a capacidade de infectar novos hospedeiros.

MATERIAL

- Um tabuleiro de jogo representando hospedeiros a distribuir a cada equipa
- Um caixa de papelão ou saco representando uma célula do hospedeiro (por equipa)
- Quatro bolas de esferovite, pingue-pongue ou similar (por equipa)
- Alfinetes, pionés ou autocolantes coloridos, para representar as proteínas de superfície H. Cada cor representa um tipo.

- Alfinetes, pionés ou autocolantes coloridos (diferentes dos anteriores) para representar as proteínas de superfície N. Cada cor representa um tipo.
- Baralho de cartas relativo aos tipos de vírus (indicam as várias combinações de antígenos hemaglutinina (H) e neuraminidase (N) para cada hospedeiro
- Baralho de cartas representando os genes que codificam H e N
- Opcional: Um dado (para simular mutações)



REGRAS DO JOGO

Início do jogo:

1. Que animal hospedeiro és tu?

Um elemento da equipa retira um tabuleiro de jogo que representa um potencial hospedeiro para os vírus da gripe. Neste está identificada a lista das variantes de proteínas H e N que permitem ao vírus infetar esse hospedeiro.

2. Contactaste com um animal infetado. Vais ficar doente?

À vez, cada equipa vai buscar uma carta ao baralho de animais infetados com vírus. Este passo representa o contacto do hospedeiro com um outro animal infetado com um vírus da gripe, ficando assim exposto a este vírus. O nosso hospedeiro só será infetado quando é exposto a um vírus com H e N compatíveis.

a) O hospedeiro é infetado se for exposto a um vírus com H e N compatíveis.

Neste caso, a carta é colocada no tabuleiro no retângulo correspondente e é feita uma pequena maquete desse vírus usando

as bolas e os alfinetes. São também introduzidas dentro da caixa que representa uma célula do aparelho respiratório quatro alfinetes representando H e outros representando N (simbolizando o material genético).

b) O hospedeiro não é infetado pelo vírus a que foi exposto não ter H e N compatíveis.

Neste caso, o jogo prossegue e joga a equipa seguinte.

Quando chegar a vez de jogar novamente, é retirada uma nova carta do molho dos vírus carta, e o processo repete-se.

3. Haverá agora uma variante nova do vírus a circular?

Quando já entraram dois vírus (alfinetes ou massas correspondentes aos H e N) dentro de uma caixa, esta é agitada, é retirado, sem ver, um conjunto de H e N, que será colocado no tabuleiro na zona onde está indicada “nova variante” e é feita uma maquete desta nova partícula viral — ocorre reorganização genética.

O hospedeiro é exposto a este novo vírus, que o poderá infetar ou não.

5. Ganha a primeira equipa a conseguir criar uma nova variante do vírus, capaz de infetar o Homem.

Variantes opcionais do jogo:

1) Versão mais rápida do jogo: ganha a primeira equipa a conseguir criar uma nova variante do vírus, capaz de infetar um hospedeiro diferente do original.

2) Adicionar o efeito das mutações: em cada jogada, o jogador deve lançar um dado. Se sair um número ímpar, significa que o vírus sofreu uma mutação que o torna mais virulento. Para infetar um novo hospedeiro é necessário que o vírus tenha sofrido pelo menos uma mutação.

3) Adicionar o efeito da vacinação: deve-se saber qual a constituição da vacina do presente ano. Aquando da geração de um novo vírus, é retirada uma carta do baralho de hospedeiros a infetar. Alguns destes indivíduos foram vacinados, enquanto outros não. Caso o indivíduo a infetar esteja vacinado e a nova variante do vírus gerada durante o jogo capaz de infetar humanos for uma das estirpes contidas na vacina desse ano, o vírus não infeta, o jogador não ganha, o jogo

continua e deve continuar a jogar até ser criada uma estirpe que infeta os humanos vacinados.

4) Em cada jogada, o jogador imagina uma situação em que pode entrar em contato com o animal infetado.



REFERÊNCIAS

Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD). Transmission of Influenza Viruses from Animals to People. <http://www.cdc.gov/flu/about/viruses/transmission.htm>

Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD). Past Pandemics. <https://www.cdc.gov/flu/pandemic-resources/basics/past-pandemics.html>

Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD). Prevent Seasonal Flu. <https://www.cdc.gov/flu/prevent/index.html>

Eurobarometer Special Surveys: Antimicrobial resistance report (2013) http://ec.europa.eu/commfrontoffice/publicopinion/archives/eb_special_419_400_en.htm#407

Jawetz, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiology (22nd Edition) by George F. Brooks (Editor), Stephen A. Morse (Editor), Janet S. Butel (Editor), Ernest Jawetz. (2001) ISBN0-07-112066-1

Donna M. Tscherne, Adolfo García-Sastre. Virulence determinants of pandemic influenza viruses. *J Clin Invest.* 121(1):6–13 (2011)

Haibo Wu, Xiuming Peng, et al. Genetic and molecular characterization of H9N2 and H5 avian influenza viruses from live poultry markets in Zhejiang Province, eastern China *Scientific Reports* 5:17508 (2015)

Dalziel, B. D. et al. Urbanization and humidity shape the intensity of influenza epidemics in U.S. cities *Science* 362, 75-79 (2018)

Wong & Webby, Traditional and New Influenza Vaccines, *Clin Microbiol Rev.* 26(3): 476–492 (2013).

Zimmer, C. A planet of viruses, 2nd edition, The University of Chicago Press (2015)

AGRADECIMENTOS:

Revisão científica:
João Piedade

Instituto de Higiene e Medicina Tropical, Universidade NOVA de Lisboa

Apoiado pela Associação Portuguesa de Biologia Evolutiva



Autores:



Teresa Nogueira

Bióloga, doutorada em Microbiologia pela Universidade de Paris-Sud, França. Investigadora na área da genómica microbiana no INIAV - Instituto Nacional de Investigação Agrária e Veterinária e no cE3c - Centro de Ecologia, Evolução e Alterações Ambientais da Universidade de Lisboa.



Rita Ponce

Bióloga, doutorada em Genética pela Universidade de Lisboa e mestre em Comunicação de Ciência pela Universidade Nova de Lisboa. É professora na Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico de Setúbal e comunicadora de ciência.

A duas autoras contribuíram igualmente para esta obra.

Design: Alexandre Algarvio

ISBN: 978-989-20-9829-6

COM O APOIO:



apbe