

Influência dos Insetos Vetores na Dinâmica Evolutiva do Dengue

Mauricio Oliveira Carneiro

Programa de Computação Científica - FIOCRUZ

8 de outubro de 2004

Aspectos Gerais do Vírus da Dengue

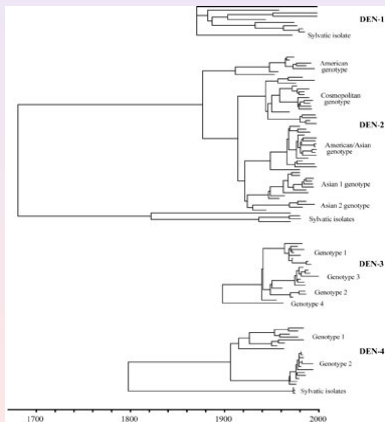
- 4 Flavivírus originados de 4 espécies irmãs
- Genoma RNA de Fita Simples
- Transmitido por *Aedes Aegypti* e *Albopictus*
- Só afeta humanos (embora haja vertente selvagem)

Aspectos Gerais dos Vetores

- Peridomésticos e Invasores Competitivos
- Hábitos Diurnos
- Antropófilo
- Ataca Sucessivamente
- 30 a 40 dias de vida (10 ciclos gonotróficos)
- Qualquer volume de água limpa pode ser criadouro
- larva com ciclo de 7 a 10 dias

Origem do Vírus

De 5 a 10 séculos atrás, vírus selvagens de cada espécie de DEN infectaram humanos. Desde então os vírus humanos se separaram dos vírus selvagens e passaram a evoluir separadamente.



Razões da Emergência nos Trópicos

- Emergência da epidemia nos trópicos
- Aumento da Morbidade e diminuição dos Períodos Inter-epidêmicos

Razões da Emergência nos Trópicos

- Emergência da epidemia nos trópicos
 - Degradação Ambiental
 - Intensificação do Tráfego
- Aumento da Morbidade e diminuição dos Períodos Inter-epidêmicos

Razões da Emergência nos Trópicos

- Emergência da epidemia nos trópicos
 - Degradação Ambiental
 - Intensificação do Tráfego
- Aumento da Morbidade e diminuição dos Períodos Inter-epidêmicos
 - Não pode ser estimado devido à negligência quanto à genética de populações

Morbidade e Epidemia

- Categorias de Patologia:
 - Infecções Silenciosas (90%)
 - Febre Dengosa
 - Febre Dengosa Hemorrágica (mais raro)

Morbidade e Epidemia

- Categorias de Patologia:
 - Infecções Silenciosas (90%)
 - Febre Dengosa
 - Febre Dengosa Hemorrágica (mais raro)
- **Enorme subestimação do polimorfismo genético**

Modelo Focado na Interação Homem-Vírus

- Genética Humana interfere na suscetibilidade a DHF
- Antibody-Dependant Enhancement (ADE)
 - 1 Biológica - Carga Viral
 - 2 Patológica - DHF
 - 3 Dinâmica Epidemiológica - Impede Competição

Modelo Focado na Interação Homem-Vírus

- Genética Humana interfere na suscetibilidade a DHF
- Antibody-Dependant Enhancement (ADE)
 - 1 Biológica - Carga Viral
 - 2 Patológica - DHF
 - 3 Dinâmica Epidemiológica - Impede Competição
- **Introdução do vetor invalida o modelo**

Evolução Viral Intra População

- Alta diversidade genética no paciente confirmada

Evolução Viral Intra População

- Alta diversidade genética no paciente confirmada
- Alta diversidade genética no mosquito começa a ser reafirmada

Evolução Viral Intra População

- Alta diversidade genética no paciente confirmada
- Alta diversidade genética no mosquito começa a ser reafirmada
- Quanto maior a diversidade intra-host, maior a diversidade genética esperada (devido à *genetic-drift*) entre a diversidade original e a que será transferida para o novo hospedeiro.

Evolução Viral Intra População

- Alta diversidade genética no paciente confirmada
- Alta diversidade genética no mosquito começa a ser reafirmada
- Quanto maior a diversidade intra-host, maior a diversidade genética esperada (devido à *genetic-drift*) entre a diversidade original e a que será transferida para o novo hospedeiro.
- Aumento da competição \implies Aumento da Seleção.

Evolução Viral Intra População

- Alta diversidade genética no paciente confirmada
- Alta diversidade genética no mosquito começa a ser reafirmada
- Quanto maior a diversidade intra-host, maior a diversidade genética esperada (devido à *genetic-drift*) entre a diversidade original e a que será transferida para o novo hospedeiro.
- Aumento da competição \implies Aumento da Seleção.
- Identificar o número de vírus transmitidos e a distribuição de polimorfismo viral \implies importância da *genetic-drift*

Imunização Humana X Seleção no Vetor

- Imunização contra 1 Serotipo \implies Todos Genótipos deste Serotipo

Imunização Humana X Seleção no Vetor

- Imunização contra 1 Serotipo \implies Todos Genótipos deste Serotipo
- Vetor pode agir como agente seletivo

Imunização Humana X Seleção no Vetor

- Imunização contra 1 Serotipo \implies Todos Genótipos deste Serotipo
- Vetor pode agir como agente seletivo
- Polimorfismo genético do vetor controla:

Imunização Humana X Seleção no Vetor

- Imunização contra 1 Serotipo \implies Todos Genótipos deste Serotipo
- Vetor pode agir como agente seletivo
- Polimorfismo genético do vetor controla:
 - 1 Resistência vetorial à infecção viral

Imunização Humana X Seleção no Vetor

- Imunização contra 1 Serotipo \implies Todos Genótipos deste Serotipo
- Vetor pode agir como agente seletivo
- Polimorfismo genético do vetor controla:
 - 1 Resistência vetorial à infecção viral
 - 2 Competência vetorial

Imunização Humana X Seleção no Vetor

- Imunização contra 1 Serotipo \implies Todos Genótipos deste Serotipo
- Vetor pode agir como agente seletivo
- Polimorfismo genético do vetor controla:
 - 1 Resistência vetorial à infecção viral
 - 2 Competência vetorial
 - 3 Herança maternal - transmissão vertical

Imunização Humana X Seleção no Vetor

- Imunização contra 1 Serotipo \implies Todos Genótipos deste Serotipo
- Vetor pode agir como agente seletivo
- Polimorfismo genético do vetor controla:
 - 1 Resistência vetorial à infecção viral
 - 2 Competência vetorial
 - 3 Herança maternal - transmissão vertical
- Sistema vetor-vírus se enquadra no esquema de co-evolução Parasita-Hospedeiro

Polimorfismo Viral Entre Populações

- Rápida evolução do polimorfismo viral *lin situ* observada. Apesar de erros recorrentes:
 - 1 Subestimação devido ao estudo de um só gem (E)
 - 2 Amostragem não representativa da população

Polimorfismo Viral Entre Populações

- Rápida evolução do polimorfismo viral *lin situ* observada. Apesar de erros recorrentes:
 - 1 Subestimação devido ao estudo de um só gem (E)
 - 2 Amostragem não representativa da população
- **Diversidade genética constatada alta e geograficamente estruturada**

Relação Vetor X Humano - Co-Adaptação

- Co-Adaptação viral esperada nunca testada diretamente.
- Co-Adaptação virus - vetor
 - 1 Probabilidade de sucesso na transmissão
 - 2 Proporção relativa entre transmissão vertical e transmissão horizontal
 - 3 Dinâmica da carga viral

Relação Vetor X Humano - Co-Adaptação

- Co-Adaptação viral esperada nunca testada diretamente.
- Co-Adaptação virus - vetor
 - 1 Probabilidade de sucesso na transmissão
 - 2 Proporção relativa entre transmissão vertical e transmissão horizontal
 - 3 Dinâmica da carga viral
- Co-adaptação não pode ser determinada somente pelo genoma viral ou vetorial

Adaptação Viral em Populações

- Imigração viral afeta patogênese do dengue em humanos

Adaptação Viral em Populações

- Imigração viral afeta patogênese do dengue em humanos
- Possível Mal Adaptação do vírus residente
 - Humanos?
 - Vetores?
 - Ambos?

Adaptação Viral em Populações

- Imigração viral afeta patogênese do dengue em humanos
- Possível Mal Adaptação do vírus residente
 - Humanos?
 - Vetores?
 - Ambos?
- Como a adaptação dos vetores locais afetam a patogênese em humanos?

Adaptação Viral em Populações

- Imigração viral afeta patogênese do dengue em humanos
- Possível Mal Adaptação do vírus residente
 - Humanos?
 - Vetores?
 - Ambos?
- Como a adaptação dos vetores locais afetam a patogênese em humanos?
- Como uma mudança na patogênese viral determinante afeta a adaptação local dos vetores?

Adaptação Viral em Populações

- Imigração viral afeta patogênese do dengue em humanos
- Possível Mal Adaptação do vírus residente
 - Humanos?
 - Vetores?
 - Ambos?
- Como a adaptação dos vetores locais afetam a patogênese em humanos?
- Como uma mudança na patogênese viral determinante afeta a adaptação local dos vetores?
- Ocorre adaptação local? Humanos, vetores ou em ambos?

Adaptação Viral em Populações

- Imigração viral afeta patogênese do dengue em humanos
- Possível Mal Adaptação do vírus residente
 - Humanos?
 - Vetores?
 - Ambos?
- Como a adaptação dos vetores locais afetam a patogênese em humanos?
- Como uma mudança na patogênese viral determinante afeta a adaptação local dos vetores?
- Ocorre adaptação local? Humanos, vetores ou em ambos?
- A adaptação local interfere na base genética da virulência?

Adaptação Viral em Populações

- Imigração viral afeta patogênese do dengue em humanos
- Possível Mal Adaptação do vírus residente
 - Humanos?
 - Vetores?
 - Ambos?
- Como a adaptação dos vetores locais afetam a patogênese em humanos?
- Como uma mudança na patogênese viral determinante afeta a adaptação local dos vetores?
- Ocorre adaptação local? Humanos, vetores ou em ambos?
- A adaptação local interfere na base genética da virulência?
- Como a seleção imprimida pelo vetor interfere na patologia humana?

Seleção Vetorial X Seleção Humana

- Experimentos *in vitro* sugerem seleção e antagonismo
- Estudos com VSV e EEEV conduziram às mesmas conclusões
 - 1 Transmissão Inseto → Inseto
 - 2 Transmissão Veterbrado → Vertebrado
 - 3 Transmissão Inseto ↔ Vertebrado

Seleção Vetorial X Seleção Humana

- Experimentos *in vitro* sugerem seleção e antagonismo
- Estudos com VSV e EEEV conduziram às mesmas conclusões
 - 1 Transmissão Inseto → Inseto
 - 2 Transmissão Veterbrado → Vertebrado
 - 3 Transmissão Inseto ↔ Vertebrado
- Seleção por especialistas de insetos diminuíram habilidades competitivas em vertebrados e vice-versa
- Seleção dos generalistas manteve alta competitividade em ambos

Seleção Vetorial X Seleção Humana

- Experimentos *in vitro* sugerem seleção e antagonismo
- Estudos com VSV e EEEV conduziram às mesmas conclusões
 - 1 Transmissão Inseto → Inseto
 - 2 Transmissão Veterbrado → Vertebrado
 - 3 Transmissão Inseto ↔ Vertebrado
- Seleção por especialistas de insetos diminuíram habilidades competitivas em vertebrados e vice-versa
- Seleção dos generalistas manteve alta competitividade em ambos
- Sugere-se estudo semelhante com dengue

Inclusão da Dinâmica do Vetor no Modelo

- Genética viral analisada a partir de isolados humanos
- Polimorfismo viral raramente estudado em outros gens
- Clarificar o alvo molecular das seleções humanas e vetorais
- Determinar prevalência viral em populações de vetores
- Custo da infecção no fitness do vetor
- Frequência da transmissão vertical