

POLYOMAVIRIDAE – REVISÃO DE LITERATURA

POLYOMAVIRIDAE FAMILY – LITERATURE REVIEW

¹MIRANDA, M.P. ¹BRAMBILLA JUNIOR, L.C.; ²STURION, T.T.

^{1e2}Departamento de Medicina Veterinária – Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos-UNI-FIO

RESUMO

Os Polyomavirus são pequenos vírus não envelopados com genomas de DNA de aproximadamente 5.000 pares de bases. As relações filogenéticas entre os poliomavírus, baseadas na sequência de aminoácidos do antígeno do tumor de grande porte da proteína viral, resultaram no delineamento de quatro gêneros: Alphapolyomavirus, Betapolyomavirus, Gammapolyomavirus e Deltapolyomavirus. Onde a grandes apresentações clínicas são observadas principalmente em pacientes imunocomprometidos, em que os membros desses gêneros podem infectar mamíferos e aves, e por recentemente apresentados em peixes. Alguns membros são patógenos humanos e veterinários conhecidos, causando infecção sintomática ou câncer em seu hospedeiro natural, porém em maioria dos casos, nos animais esse vírus não tem capacidade de desenvolver uma capacidade cancerígena igual na espécie humana.

Palavras-chave: Poliomavirus JCV e BKV. Família Polyomaviridae. Infecção Viral. DNA Vírus.

ABSTRACT

Polyomaviruses are small non-enveloped viruses with approximately 5,000 base pair DNA genomes. The phylogenetic relationships between polyomaviruses, based on the amino acid sequence of the large tumor viral antigen, resulted in the delineation of four genera: Alphapolyomavirus, Betapolyomavirus, Gammapolyomavirus and Deltapolyomavirus. Where large clinical presentations are observed mainly in immunocompromised patients, where members of these genera can infect mammals and birds, and also by recently presented in fish. Some members are known human and veterinary pathogens, causing symptomatic infection or cancer in their natural host, but in most cases this virus is not capable of developing an equal carcinogenic capacity in humans.

Keywords: Polyomavirus JCV and BKV. Family Polyomaviridae. Viral Infection. DNA Virus.

INTRODUÇÃO

Os vírus são os microrganismos de pequenas estruturas e são de características mais simples que existem. Estes agentes não possuem, necessidade de produção de energia metabólica e síntese de proteínas, com isto, necessitam das funções e do metabolismo de outras células do hospedeiro para se multiplicar. No interior da célula irão ativar sua atividade biológica, por isso são considerados parasitas intracelulares obrigatórios (Flores, 2007).

No entanto a família dos poliomavírus possuem suas estruturas bem pequenas de aproximadamente 40-45 nm de diâmetro e consistem em 88% de proteína e 12% de DNA (Moens et al, 2017), onde a infecção ocorre em células

do hospedeiro imunocomprometidos, pois seu estado imune em vários casos não consegue combater a infecção pela contaminação viral (Bennett et al, 2012).

Os poliomavírus são conhecidas por causarem doenças graves em diversos indivíduos e são encontradas em altos níveis no esgoto, onde sua contaminação geralmente ocorre pelas vias fecais e orais, então se faz com que tenha-se de referência o esgoto contaminado, para se observar como marcadores de rastreamento de possíveis potenciais de contaminação pela água (Bofill-Mas et al, 2016).

Onde as infecções nos seres humanos podem levar à apresentações clínicas da doença onde o BK Poliomavirus (BKPyV) pode causar nefropatia em pacientes com transplante renal e está ligado à cistite hemorrágica, BKPyV foi sugerido para desempenhar um papel no câncer de próstata. O JC Poliomavirus (JCPyV) está associado à leucoencefalopatia multifocal progressiva, onde os indivíduos mais predispostos são os HIV-positivos, e pode estar envolvido no câncer de cólon e no cérebro devido ao baixo quadro imune da pessoa (Fenget al, 2008).

Os poliomavirus em seus patógenos podem causar hemorragia, letargia e morte em aves, mas nenhum se condizem como indutores tumores em modelos animais ou no seu hospedeiro natural (Lehn e Muller 1986). Uma exceção conhecida é o Poliomavírus de guaxinim (RacPyV), que pode contribuir para o desenvolvimento de tumores cerebrais malignos em guaxinins (Dela Cruz et al., 2013).

O presente estudo tem como objetivo revisar a literatura descrita sobre o *Polyomavirus*, com intuito de avaliar características sobre o vírus e observar informações sobre sua epidemiologia, gênero, espécies e hospedeiros nas quais elas podem acometer e quais manifestações clínicas perante os hospedeiros ela pode-se caracterizar.

DESENVOLVIMENTO

Polyomaviridae

As linhagens mais conhecidas são as espécies, JCPyV e BKPyV, estão distribuídos em todo o mundo, como demonstrado por níveis detectáveis de anticorpos circulantes na maioria da população nos seres humanos, que se são seres vivos saudáveis (Moens et al, 2016). Já no entanto a espécie SV40 e o

poliomavírus murino, que é uma linhagem em particular foram estudados extensivamente como modelos de vírus causadores de tumor, mas não foram associados a qualquer doença em humanos, sendo assim sua forma infectante em animais (COSTA, et al 2017).

Analisando criticamente todas similaridades dessa classificação viral, como JCV e BKV, dentre outros poliomavírus humanos parecem ser bastante distintos devido à grande expansão de novas espécies que vem surgindo. As demais espécies infectam roedores, aves, coelhos e primatas não humanos. Esta variedade de espécies tem instigado o estudo taxonômico desta família buscando uma melhor classificação (Comerlato et al, 2012).

No entanto novas descobertas dessa classificação andam em um ritmo muito rápido, notasse uma exacerbada evidência em que os poliomavírus são específicos de uma determinada afinidade por determinada espécie de hospedeiros. Mas mesmo com o avanço de métodos de pesquisa e qualidade de diagnóstico pode-se observar que houve poucos relatos sobre qualquer descoberta primeiro em um organismo e posteriormente detectado em outro. As exceções podem ser SV40 e poliomavírus linfotrópico, mas ainda é uma questão controversa (Antonsson et al, 2010).

Ao todo, 76 espécies foram definidas, incluindo 13 espécies de poliomavírus com membros infectando humanos, 10 espécies de poliomavírus (7 chimpanzés, 1 gorila e 2 espécies de poliomavírus orangotangos), 13 espécies de poliomavírus de macaco, 21 espécies de poliomavírus de morcego, 4 espécies de poliomavírus de roedores, sete espécies com membros identificados de outros mamíferos, sete espécies de poliomavírus aviário e uma espécie de poliomavírus de peixe (Spencer et al, 2016).

Quando pensamos nessa classificação dessa classe da virologia, veem em mente que sua afecção pode ocorrer de variadas formas, então sua subclassificação é atribuída em gêneros como: Alphapolyomavirus, Betapolyomavirus e Deltapolyomavirus, responsáveis pelas afinidades de contaminação por mamíferos; em que mais antigamente uma outra classificação já existia, comuns mais recentes emergiram aproximadamente no mesmo período do gênero Gammapolyomavirus. Onde essa nova forma de gênero era nomeada de Avipoloyomavirus; onde sua principal forma infectante é por aves (Johne et al, 2011).

A classe Alphapolyomavirus é responsável por obter em sua classificação o Poliomavírus *Mus musculus* 1 anteriormente conhecido por ser nomeado por poliomavírus murino, sendo o primeiro descoberto dessa classe. Onde as principais espécies que veem a sofrer com essas afecções são os: primatas, morcegos, roedores e outros mamíferos. Consecutivamente o Betapolyomavirus são o poliomavírus 1 de *Macaca mulatta* (membro: vírus símio 40, o primeiro poliomavírus descoberto neste gênero), nas quais infectam as mesmas espécies citadas anteriormente (Spencer et al, 2016).

Consequentemente nota-se que essas estruturas virais parecem estabelecer infecções persistentes, nas quais podem ser atribuídas no início da vida, após o que permanecem latentes nas amígdalas, no trato urinário, e na medula óssea. Outras formas podem ser atribuídas de formas infectantes também nas células de Merkel (MCPyV), um poliomavírus humano recentemente descrito, também mostra evidências de ser amplamente distribuído. De uma forma mais amplificada de se explicar pode se denominar que o acometimento surge em seres imunodeficientes, mas também em indivíduos saudáveis e estes vírus são detectados de forma prevalente em esgotos de diferentes áreas geográficas em vários tipos de ambientes (Bofill-Mas et al, 2000).

Onde os humanos também são umas das principais espécies acometidas, e suas formas infectantes, se representam pelo genero Deltapolyomavirus e responsavem pelo membro: poliomavírus humano 6, o primeiro poliomavírus descoberto neste gênero. Contendo também outras três espécies que por uma forma mais organizada e por características de gênero diferente existem os *Bos taurus* poliomavírus 1 da espécie bovina, *Centropristis striata* poliomavírus 1 associado ao bassê do mar Negro e *Delphinus delphis* poliomavírus 1 que acomete golfinhos que são espécies que acometem por essa única classificação (Spencer et al, 2016).

Estrutura e Replicação

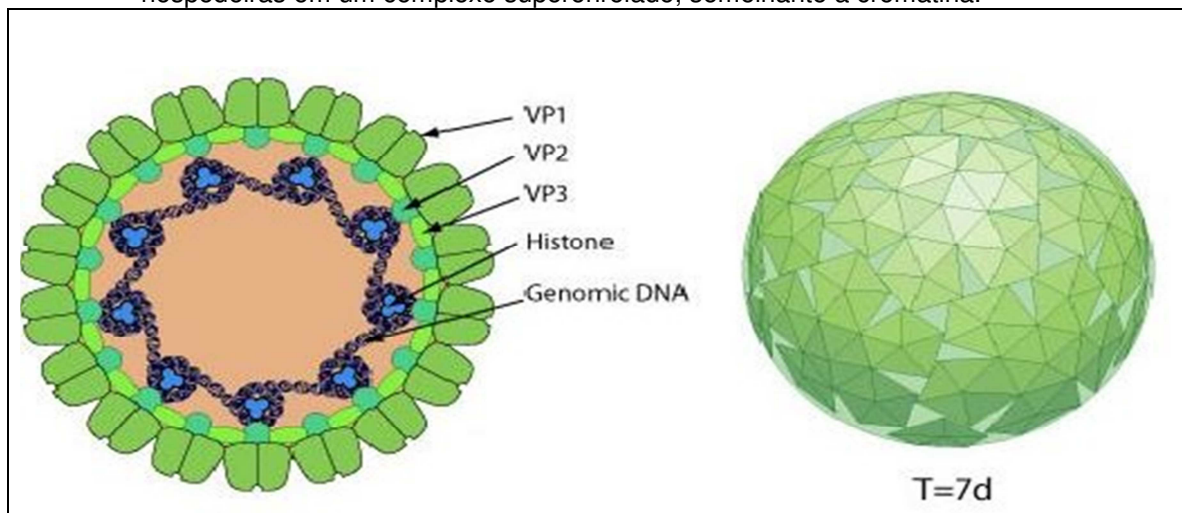
Sua estrutura de porte pequeno com tamanho de 45 nm, onde não possuem envelope, onde os vírus podem ser denominados em sua composição em seu genoma por RNA e DNA. A estrutura genômica de fita dupla circular com

genoma (5 kb) e seu genoma e representado pelos vírus de DNA (Moens et al, 2017).

Ainda em sua estrutura viral, seus vírions são compostos por 72 capsômeros, onde se representa em sua forma proteínas que revestem o vírus e as que não fazem parte do revestimento, no total são seis proteínas, sendo três delas componentes da estrutura do capsídeo (VP1, VP2 e VP3) e três proteínas não-estruturais, denominadas antígeno T pequeno (sT) e grande (IT), e a proteína agno. A proteína agno parece participar na morfogênese dos vírions, pois interage com a VP1 (Flores, 2007).

Onde sublimemente os papéis responsáveis de cada estrutura citada anteriormente mostram que a região precoce em uma fita surge como papel responsável de codificar as proteínas T (transformação) não estruturais (incluindo os antígenos grande T e pequeno t ou large T e small t), e a região tardia, que está na outra fita, codifica as três proteínas do capsídeo viral (VP1, VP2 e VP3) que são responsáveis pelo revestimento de seu capsídeo e de sua estrutura (Murray et al, 2009).

Figura 1: Partícula viral de poliomavírus, onde seu tamanho uma média de aproximadamente 5kbp. No viriã maduro, o DNA está associado às proteínas histonas das células hospedeiras em um complexo superenrolado, semelhante à cromatina.



Fonte: <http://www.waterpathogens.org/polyomavirus#ref996>

Para essas partículas virais se manifestarem em sua replicação elas são necessárias de possuírem glicanos celulares como receptores de células hospedeiras para sim ocorrer a primo-infecção na célula (Decaprio et al, 2013).

Onde o início ocorre através da adsorção das partículas virais à superfície celular, e essencial que ocorra a ligação da proteína VP1 com os ácidos siálicos

ligados a glicoproteínas, presentes na membrana celular do hospedeiro (Low et al, 2006, Dugan et al, 2007).

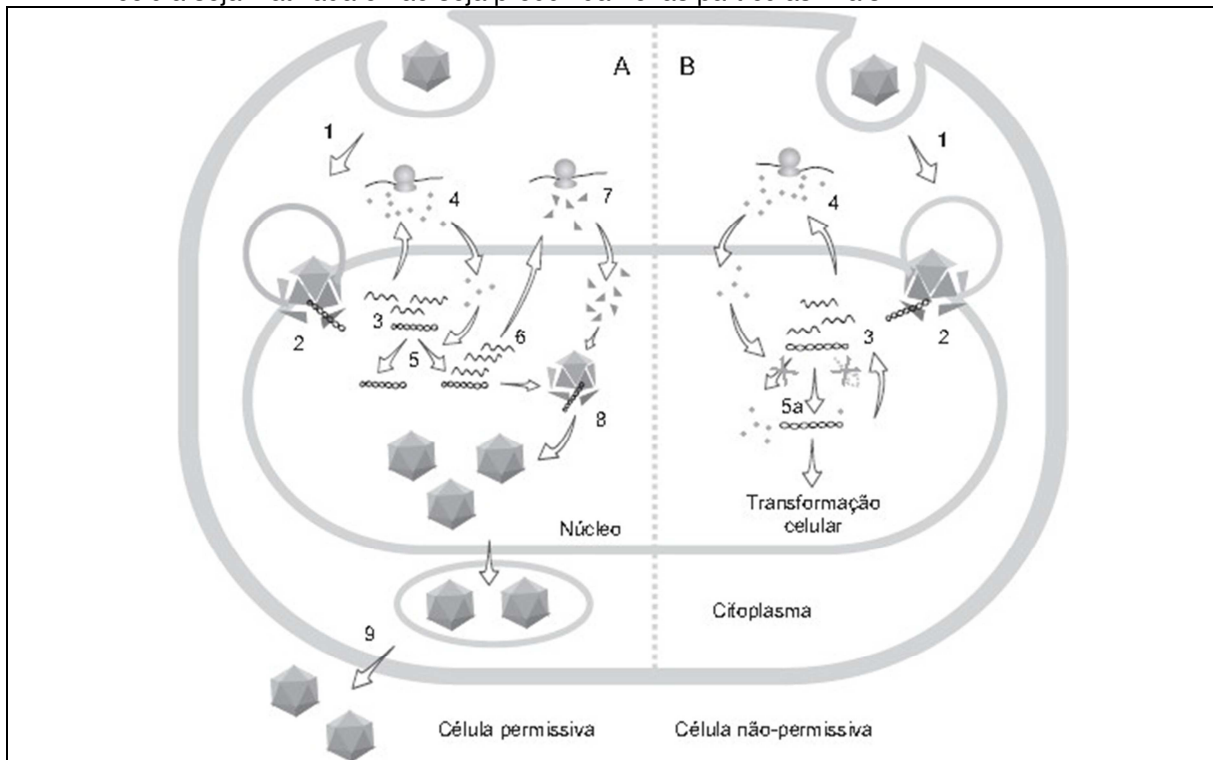
Após a ligação inicial o vírus atravessa a membrana celular é atravessada e mediada por receptores a qual é difundida facilmente pela membrana lipídica, enriquecidos de colesterol (Singh et al, 2010). Um processo de acidificação ocorre dentro do endossoma, causando a clivagem da VP1, expondo as proteínas VP2 e VP3 e, conseqüentemente, o ácido nucleico viral, fazendo com que estas duas proteínas virais levam à entrada do genoma no núcleo celular (Nakanishi et al, 2007).

Para que haja a completa replicação dessa partícula desse vírus, contém um processo de seleção conjuntiva com as proteínas precoces e após as proteínas tardias, que irão constituir a estrutura do vírus no hospedeiro, ainda nesse processo ocorre no núcleo da célula infectada, irão se formar novas partículas virais, em um modo replicação muito rápida (Cole et al, 2011). O ciclo replicativo tem duração de aproximadamente de 40 horas e as proteínas virais maduras são liberadas (Prins et al, 2001).

Logo que a síntese começa a sua replicação no núcleo, elas em um momento farão com que essas partículas virais deixem o núcleo, nas quais estas são envolvidas por endossomas que se fundem com a membrana plasmática do hospedeiro liberando assim os vírions para fora do núcleo celular (Cole et al, 2011).

Relatando-se que existem tipos variados dessa espécie viral mostra-se existem tipos diferentes da célula se infectar sendo as formas permissivas que são células de replicação do DNA viral, que farão com que novos vírus sejam produzidos, de outra forma existe a forma em que não haja a multiplicação viral, resultando em transformação celular ou oncogênese, na qual essa forma é reconhecida como não permissiva (White et al, 2004), e inativa as duas proteínas supressoras de multiplicação celular, p53 e p105RB, promovendo o crescimento celular, por isso de certa forma a resposta oncogênica é muito favorecida devido a inibição dessas enzimas, muito similar como ocorre na replicação dos HPVs (Murray et al, 2009).

Figura 2: Figura demonstrativa de como se replica os poliomavírus em células permissivas (**A**) e não permissivas (**B**). **A)** logo que o vírus se penetra na célula (**1**), o genoma perde seu capsídeo no núcleo (**2**), ocorrendo que genes iniciais seja remodelado e transcritos (**3**). Os antígenos T fazem o processo de tradução, nas quais são responsáveis pelos processos iniciais (**4**). Em seguida eles se entram no núcleo e fazendo contato com o DNA viral e com fatores da célula hospedeira, resultando na replicação do genoma (**5**). Logo feita a replicação genes tardios são transcritos (**6**) e a tradução dos mRNAs origina as proteínas estruturais (**7**) que ingressam no núcleo e interagem com o genoma para formar as novas partículas víricas (**8**). Os vírions se acumulam no núcleo, são exportados em vesículas para o citoplasma e liberados por lise celular ou por exocitose (**9**). Em células não permissivas (**B**), as etapas 1 a 4 fluem de forma idêntica ao anterior. Porém, no momento em que o antígeno T falha em interagir com os fatores celulares, resultando a não replicação do DNA, e nenhuma das outras fases seguintes conseguem acontecer. O DNA viral persiste no núcleo da célula (**5a**) e os genes dos antígenos T continuam sendo expressos (**3, 4**), podendo levar à imortalização e transformação celular, fazendo-se que a célula seja inativada e não seja produzida novas partículas virais.



Fonte: Cole e Conzen (2001).

Patogênese

Em uma visão bem ampla sobre essa família viral nota-se que seus hospedeiros são específicos de cada classificação. Como se sabe a linhagem dos vírus JC e BK acometem principalmente os humanos que provavelmente entram no trato respiratório, a seguir infectam linfócitos e então os rins, com um efeito citopatológico mínimo. O vírus BK estabelece infecção latente nos rins e o vírus JC infecta os rins, células B, células da linhagem monoclítica e outras células (Murray et al, 2009).

Onde dados literários mostram que 80% dos humanos mostram serem mundialmente soropositiva para os vírus JC e BK (Khalili et al, 2001). Onde

ascepas virais JC são as responsáveis pelos grandes problemas causados pela PML, onde antes do surgimento do HIV e era predominantemente uma doença de pacientes com neoplasias hematológicas ou fatores ligados a imunossupressão (Padgett et al,1971).

Conseqüentemente os vírus JC aplicasse de forma prejudicial a transplantes renais com nefrite intersticial por BKV (Randhawa et al, 2001). Não se sabe se o JCV pode causar nefropatia em receptores de transplante renal sem doença renal pré-existente induzida por BKV, mas se sabe que a sua grande causa é a doença do trato geniturinário em associação com malignidades hematológicas, imunodeficiência congênita e síndrome de Wiskott-Aldrich (que é uma doença decorrente de imunodeficiência de tipo hereditária, caracterizada pela produção anormal de anticorpos (imunoglobulina), células T (linfócitos) anômalos, por uma quantidade reduzida de plaquetas e por eczema) (Shah et al, 1996).

Vários estudos em diferentes países indicaram que o poliomavírus SV40 está significativamente associado a alguns tipos de câncer em humanos, incluindo mesotelioma maligno, ependimomas, osteossarcoma e linfoma não-Hodgkin (Vilchez et al 2002, Lednicky et al, 2002). Além disso, o SV40 causa PML e meningoencefalite em macacos com infecção por vírus da imunodeficiência símia, bem como nefrite intersticial em macacos rhesus (Newman et al, 1998).

Além de causadores nefropatias os vírus BK também e completado por fatores casuais de cistite hemorrágica, também está passível em desempenhar um papel no câncer de próstata. O JC além das demais ocorrências patogênicas citadas anteriormente se expande ao envolvimento no câncer de cólon e no cérebro. O poliomavirus das células de Merkel (MCPyV) como o próprio nome já se diz, ele e proveniente dos carcinomas de células de Merkel, um câncer de pele raro, mas agressivo (Feng et al, 2008).

A expressão de DNA e mais um antígeno tumoral grande (LTA_g) de HPyV7 (poliomavírus humano 7) foi detectada em tumores epiteliais do timo, porem seu papel cancerígeno e um pouco contestado com exceção dos MCPyV (Toptan et al, 2016).

Os poliomavírus de guaxinim (RacPyV) podem ser considerados como uma exceção conhecida pois ele e contribuidor para o desenvolvimento de

tumores cerebrais malignos, pois outros poliomavírus geralmente fazem outro processo em todos os mamíferos devido ao não parecer no câncer em seu hospedeiro natural (Dela Cruz et al, 2013).

E em outros patógenos os Aves polyomavirus causam hemorragia, letargia e morte em aves, mas nenhum deles se faz de indutor de tumores em modelos animais ou no seu hospedeiro natural. (Lehn et al, 1986).

Os poliomavírus vêm sendo recentemente estudados como um modelo de vírus emergente para a indicação de contaminação fecal, uma vez que vêm sendo encontrados com certa prevalência em diferentes amostras de esgoto analisadas em diferentes partes do mundo. O modo de transmissão ainda não é bem determinado, mas sugere-se que seja através da transmissão fecal-oral e por via respiratória. Estes vírus são freqüentemente excretados na urina, estima-se que a cepa JC, seja excretada por aproximadamente, 40 a 80% da população, corroborando assim, para que sirvam como indicadores de contaminação ambiental (Moresco et al, 2011).

Não se sabe com exatidão quais os fatores que controlam o equilíbrio entre a latência e a reativação dos poliomavírus. As reativações são induzidas não somente por uma imunossupressão significativa, como ocorre com os transplantes renais e de medula óssea, mas, também, por outros fatores, como doenças neoplásicas, infecção pelo Virus da imunodeficiência humana (HIV), quimioterapia imunossupresiva, gravidez, diabetes, outras enfermidades crônicas e idade avançada (Pires et al, 2009).

Epidemiologia

Devido os grandes acontecimentos desses vírus pode-se ter noções literárias relatadas que cerca de 80% da população adulta possuem evidências sorológicas de exposição prévia com os agentes JC e BK (Montagner et al, 2007). A infecção primária majoritariamente não apresenta sinais, mas toda via se resume em persistir indefinidamente como infecção latente nos órgãos-alvo (Ahsan & Shah, 2002). Inconstitucionalmente em termos sorológicos refletem que houve maior incidência de cinco espécies de poliomavírus (BKV, JCV, KIV, WUV, MCV) que deixam suas partículas virais principalmente em crianças, mas a ocorrência de infecções por BKV se reivindica ser mais prevalente (KEAN et al, 2009).

Verificou-se também que a água de esgoto contém baixo nível de poliomavírus, indicando que a infecção por vírus pode ser adquirida por meio de beber e comer (50). A pele parece ser um habitat natural para MCPyV, HPyV6, HPyV7 e TSPyV, com contato direto pele a pele como fonte de transmissão. Entre outras espécies desses vírus em humanos, demonstrou que seu aparelho intestinal e urina, faz com que a sua amplificação como fonte de contaminações perante toda a população está, em pressupor como um grande fator de risco pela transmissão (Schowalter et al, 2010, Liu & Yang, 2016).

Partículas relativas ao JC possuem a capacidade de infecção latente em linfócitos, trato urogenital e no cérebro. Nas quais depois de sua reativação e associada a PML (leucoencefalopatia multifocal progressiva), que é uma enfermidade degenerativa que afeta as células oligodendríticas. As pessoas doentes apresentam perda de memória, confusão mental, desorientação, ataxia, hemiparesia, incoordenação e anormalidades visuais, onde muitas vezes o indivíduo não resiste aos sintomas, dentre outras situações as nefropatias em pacientes recém-transplantados (Flores, 2007).

Os achados clínicos mais frequentes na primo-infecção são sintomas respiratórios inespecíficos. A ocorrência de tonsilite sugere que o tecido linfóide associado a mucosa da região orofaríngea possa ser um dos locais de infecção primária. Manifestações neurológicas, tais como síndrome de Guillain-Barré e encefalites são raramente associadas ao BKV, onde o trato urogenital é o local de latência preferencial do BKV em humanos (Montagner et al, 2007).

Em um experimento realizado em camundongos recém-nascidos obteve resultados fantásticos com que sua contaminação possa ser bastante ampla devido à idade dos animais atingindo órgão como: fígado, baço, rins, pulmões e ossos (Demengeot et al, 1990, Dubensky et al, 1984) logo que em outro experimento mas já realizado em camundongos adultos, o Mouse polyomavirus, já não conseguiu fazer a mesma abertura de fontes afecções sendo que os picos de 1-2 semanas logo após o processo do inoculo atingindo-os: ossos, coração e gânglios linfáticos embora outros órgãos também estejam envolvidos (Berke et al, 1993).

Já os relatos nas aves são poucos reconhecidas dentre suas formas de acometimentos e disseminação, porém a espécie viral do BFDV (Vírus da doença incipiente de periquito-australiano) ser semelhante a de aves não

domesticadas e outras de cativeiros (Foldenauer et al, 2010, Herrera et al, 2001, Khan et al, 2000). Mas em uma outra espécie viral nas aves, poliomavírus hemorrágico de ganso (GHPV) foram detectados em soros de 43% de gansos saudáveis (Zielonka et al, 2006).

Os estudos epidemiológicos notam que não são importam que os pacientes sejam imunodeprimidos, ou transplantados cirurgicamente de órgãos, até indivíduos saudáveis. Outros potenciais modos de transmissão para estes vírus, atualmente discutidos, incluem as rotas transplacentária, percutânea (transmissão por transfusão de sangue e órgãos), venérea e inclusive por contato pela pele. Tanto os indivíduos comprometidos imunologicamente, quanto os indivíduos saudáveis são veículos para excreção e transmissão destes vírus (Comerlato et al, 2012).

Síndromes Clínicas

A infecção primária quase sempre é assintomática. Os vírus BK e JC são ativados em pacientes imunocomprometidos, o que é indicado pela presença do vírus na urina em mais de 40% destes pacientes. Os vírus também são reativados durante a gravidez, mas nenhum efeito sobre o feto foi observado (COSTA, et al 2017). Durante a infecção primária esses vírus podem infectar células epiteliais e endoteliais de diversos órgãos e, a seguir, podem desenvolver latência no trato urinário, linfócitos B, glândulas salivares e nas células epiteliais da próstata (Comerlato et al, 2012).

A estenose ureteral observada em receptores de transplante renal parece estar associada ao vírus BK, assim como a cistite hemorrágica observada em receptores de transplante de medula óssea. Em outros sinais a viremia causada pelo JC é decorrente principalmente pela Leucoencefalopatia multifocal progressiva (PML) que também é evidenciada por pacientes imunocomprometidos, incluindo aqueles com AIDS. Como nome indica, os pacientes podem apresentar múltiplos sintomas neurológicos não atribuíveis a uma única lesão anatômica, onde a fala, visão, coordenação, capacidade mental, ou uma combinação destas funções são prejudicadas, seguidas por paralisia dos membros superiores e inferiores e, finalmente, a morte (Murray et al, 2009).

Na infecção pelo JCV, após um contexto de profunda imunossupressão, o vírus pode ainda se distribuir pelo sistema nervoso central infectando oligodendrócitos e astrócitos. Entretanto, é sabido que as reativações não são induzidas somente pela imunossupressão significativa, como ocorre nos pacientes transplantados, mas também por outros fatores, como gravidez, diabetes, idade avançada, doenças neoplásicas, e infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) (Comerlato et al, 2012).

Onde dados relatados mostram que a viremia causada pelas cepas do BKV pode desencadear cistite ou nefrite (Milokanis et al, 2001). Evidenciam que alguns outros sinais em que receptores de órgãos, tais como coração, pulmão, fígado, pâncreas e rim, mostram-se que esses problemas geram uma primordial infecção ativa, acometendo sinais como febre moderada, mal-estar, vômito, doenças respiratórias, pericardite, disfunção hepática, estenose ureteral e cistite hemorrágica (FIORITI et al, 2005).

Toda via os poliomavirus são muito complicados tanto para notar os sintomas como diagnosticar os casos, mas em termos de doença renal crônica sem causa definida, pode-se encontrar virúria, em até 25% dos casos, e ao menos outros sintomas de viremia é menos frequente, tendo sido relatada em até 7% dos receptores de coração (BARBER et al, 2006).

Apresentando também em que os animais podem ser acometidos tais como os, periquitos mais velhos nas quais evidenciam dor abdominal, hemorragia embaixo da pele, cerca de 10% dos neonatos afetados apresentam ataxia e tremores da cabeça e pescoço. Em muitas vezes esses animais em geral podem ser acometidos a óbito em cerca de 12-48 horas de depressão, atraso no esvaziamento do papo, regurgitação, diarreia, hemorragia subcutânea, sangramento no local de aplicações ou folículos das penas, hematúria em papagaios africanos (HARRISON et al, 1994).

Diagnóstico Laboratorial

Exames como PCR, são os principais diagnósticos para detectar a presença de poliomavirus, onde ocorre a expressão do DNA viral, e delimitado pelo uso desse exame laboratorial onde o líquido cefalorraquidiano apresentam visualizações de lesões em exames de ressonância magnética ou tomografia computadorizada. Onde a biopsia também se faz como referencial para

diagnósticos em histologia do aparelho cerebral onde os focos de desmielinização cercados por oligodendrócitos com inclusões adjacentes em áreas desmielinizadas (COSTA, et al 2017). A técnica de microscopia eletrônica se faz utilização para diagnósticos em partículas virais em tecido cerebral em JCV (Fink, 2004).

Com base na impossibilidade de isolamento de JCV e na limitação do isolamento de BKV em cultivos celulares, a detecção desses vírus em amostras clínicas e ambientais tem sido realizada através da detecção de DNA viral (Comerlato et al, 2012). Por oferecer vantagens, tais como rapidez, alta sensibilidade e especificidade, a PCR permite a diferenciação dos vírus através do uso de oligonucleotídeos espécie específicos. Esta técnica molecular, amplamente utilizada, pois contém grande especificidade, e sensibilidade da reação, podendo inclusive facilitar a caracterização de diferentes espécies apenas pela avaliação do tamanho do produto amplificado pela reação (COSTA, et al 2017).

Dentre outros exames a imunofluorescência, imunoperoxidase, análise por sonda de DNA e análise por PCR do líquido cefalorraquidiano, urina ou material de biópsia em busca de sequências genéticas específicas também podem ser usadas para detectar o vírus. Testes citológicos urinários podem revelar a presença de infecção por vírus JC ou BK, ao revelar a existência de células aumentadas com inclusões intranucleares densas e basofílicas, semelhantes àquelas induzidas pelo citomegalovírus (Murray et al, 2009).

Tratamento, Prevenção e Controle

Como toda literatura explica um tratamento viral sempre e de difícil acesso para se conter no entanto os poliomavírus não são tão diferentes, além desse agentes serem responsáveis por causar mais imunossupressão e serem muitos prejudiciais aos indivíduos, onde um tratamento eficaz seria de extrema ajuda aos pacientes mais para se fazer o primeiro reparo da transmissão tornam improvável que a infecção primária possa ser prevenida (COSTA, et al 2017).

O tratamento inicial sempre é uma maneira muito eficaz, onde técnicas de métodos de diagnósticos se resumem em as mesmas técnicas onde a observação dos resultados de exames em testes em sangue periférico, logo após na urina e por último no parênquima renal, são de alto ajuda para os

pacientes pois pode prevenir que a nefropatias que podem surgir futuramente (Agha et al, 2002).

Reconhecidas a mais de 40 anos os poliomavirus são ainda processo de muitos estudos para chegar um tratamento que seja eficaz, por ser um caracter dessa doença acometer principalmente pessoas imunossuprimidas. Relatos veterinários sempre são de difíceis diagnósticos, pois geralmente os humanos quando são submetidos a transplantes ou efetivados a um tratamento imunomodulador mostram-se suscetíveis à reativação de infecções persistentes com poliomavírus (Brew & Davies, 2010).

Nessas doenças que são causadas por poliomavírus, seria necessária uma vacina porem não existe disponibilidade até no momento. Porém não se tem em mãos nenhum para os poliomavirus e também ao tratamento para PML (Leucoencefalopatia multifocal progressiva) (Ferenczy et al 2012). Na qual um método de se controlar esse vírus e por meio da redução da imunossupressão, isso fara com que a proliferação viral não seja acontecida e reativação viral também não seja acometida devida imunossupressão, onde sempre se visa prevenção de toda e qualquer forma de progressão de viremia e doença (Agha et al, 2002).

De uma forma não muito concreta mostram que drogas, nas quais são derivados de ácido retinóico, contém a ação de serem os inibidores da DNA girase, arabinoside citosine e o cidofovir, mostram alguns efeitos não muitos específicos e que fazem efeitos possíveis para não deixar com que haja a replicação do DNA do poliomavírus (Scantlebury et al, 2002). Mas de certa forma o que veem se sugeridos é de se fazer a substituição dos imunossupressores de maior risco por sirolimus, com atividade antiproliferativa, como uma alternativa para o controle da replicação viral (Montagner et al, 2007).

Porem alguns dados mostram que injeções subcutâneas de r-hIL-7 (CYT107), objetivaram fazer com que as células de defesa T fossem reativadas e sequentemente a combinação com uma vacina terapêutica que consiste na proteína VP1 juntamente a mais um agonista de TLR7 , que objetivou aumentar as células T específica para CD4 + JC em suas células, onde nesse estudo os resultados foram promissores e se estimaram que podem chegar a um bom resultado (Sospedra et al, 2014).

Mostrando até um breve momento os poliomavírus vem sendo motivos de muitos estudos e querem fazer seja um futuro promissor, onde eles acreditam em um potencial de atingir a proteína VP1 em formar partículas semelhantes a vírus para uso como vacinas contra infecções por esse vírus (Dalianis, 2012).

CONCLUSÃO

Concluiu-se que os poliomavirus JC e BK são tipo de virus em que mais são acometidos é a espécie humana, mas existem outras especies que acometem os animais, e onde o principal acometimento ocorre devido a imunossupressão. E como um dos principais meios de diagnósticos incluem a PCR, histologia dentre outras técnicas como microscopia eletrônica. Onde os meio de tratamento para essa patologia se torna um pouco complicada devido a etiologia viral já não ser fácil de se tratar, dentre os medicamentos virais não possuem efeitos contra o agente, mas vacinas estão prestes a surgir efeitos pois ainda estão em experimento, nas quais se esperam que um dia elas se tonem eficazes.

REFERÊNCIAS

FLORES, F.E. **Virologia Veterinária**. 2. Ed. Santa Maria: UFMS, 2007.

PIRES, E. P. **Prevalência da infecção pelos Polyomavirus JC e BK em Pacientes com Doença Renal Crônica e Transplantados**, Dissertação (Pós-Graduação em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários) – Instituto de Ciências de Biologia da Universidade Federal do Pará. Pará. 2009.

GARDNER, S.D; FIELD, A.M; COLEMAN, D.V; HULME, B. **New Human Papovavirus (B.K) Isolated from Urine After Renal Transplatation**. Lancet, New England, v.1 p,1253-1257, 1971.

PADGETT, B.L; WALKER, D.L; ZURHEIN, G.M; ECKROADE, R.J; DESSEL, B.H. **Cultivation Of Papova-Like Virus From Human Brain With Progressive Multifocal Leucoencephalopathy**. London, 1971.

COSTA, I. M; NOGUEIRA, J. A; MARTINS, T. O. **Polyomavírus E Suas Similaridades Com Papilomavírus**, São Paulo: Faculdades Integradas de Ourinhos, 2017.

COMERLATO, J. **Detecção e caracterização molecular de poliomavírus JC e BK em urinas de pacientes transplantados renais e de indivíduos saudáveis & em águas superficiais de Porto Alegre, Brasil**. Dissertação

(Pós-Graduação em Microbiologia Agrícola e do Ambiente) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre. 2012.

MONTAGNER, J.M; MICHELON, T.F; SCHROEDEN, R.B. Poliomavírus – um patógeno emergente para receptores de transplantes. **Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre (FFFCMPA)**, Porto Alegre; v. 5, n.2, p.184-189, 2007.

Agha I.A; Brennan D.C. **BK Virus and Current Immunosuppressive therapy**. *Graft*; 5:S65-S72. 2002.

SCANTLEBURY V; SHAPIRO R; RANDHAWA P; WECK K; VATS A. Cidofovir: a method of treatment for BK Virus-associated transplant nephropathy. **Graft**, v.5, p. S82- S877, 2002.

MOENS U, SPENCER SC, LAUBER C. ICTV Virus Taxonomy Profile: Polyomaviridae. **Journal of General Virology**; v.98,p. 1159–1160, 2017.

MURRAY P.R; ROSENTHAL K.S. **Microbiologia Medica; Polyomaviridae e Poliomavirus**. 6ª ed. Porto Alegre: MOSBY. p. 491-494; 2009.

MORESCO V. **Deteção E Quantificação De Patógenos Entéricos Virais Em Amostras De Água Do Mar**, Dissertação apresentada ao Programa de Pós- Graduação em Biotecnologia do Centro de Ciências Biológicas; Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina; 2011.

PIRES E.P. **Prevalência Da Infecção Pelos Polyomavirus Jc E Bk Em Pacientes Com Doença Renal Crônica E Transplantados**. Pós-graduação. Belém: Universidade Federal do Pará, 2009.

AHSAN N; SHAH K.V. Polyomaviruses: an overview. **Graft**; v.5, p. S9-S18, 2002.

BENNETT S.M; BROEKEMA N.M. poliomavírus Imperiale MJ BK: patógeno emergente. **Microbes Infect.**, v.14, p. 672-683, 2012.

ANTONSSON A; GREEN A.C; MALLITT K.A. Prevalência e estabilidade de anticorpos para os poliomavírus BK e JC: um estudo longitudinal a longo prazo dos australianos. **J. Gen. Virol.**, v.91, p. 1849–1853, 2010.

MOENS U; VAN GHELUE M; EHLERS B. Serological cross-reactivity between human polyomaviruses. **Reviews in Medical Virology.**, v.23, p. 250–264, 2013.

SPENCER S.C; FELTKAMP M.C.W; DAUGHERTY M.D. A taxonomy update for the family Polyomaviridae. **Arch Virol**. v.161, p.1739–1750, 2016.

JOHNE R; BUCK C.B; ALLANDER T; ATWOOD W.J. Taxonomical developments in the family Polyomaviridae. **Arch Virol**, v.156, p.1627–1634,

2011.

BOFILL-MAS S; PINA S; GIRONES R. Documenting the epidemiologic patterns of polyomaviruses in human populations by studying their presence in urban sewage. **Appl Environ Microbiol.** v.66, n. 1, p. 238-45. 2000.

DECAPRIO J.A; GARCEA R.L. **A cornucopia of human polyomaviruses.** **Nat Rev Microbiol;** v.11, p.264–276, 2013.

PRINS, C; FRISQUE R.J. JCV virus T' proteins encoded by alternatively spliced early mRNAs enhance T antigen-mediated viral DNA replication in human cells. **J Neurovirol.** v.7, n.3, p.250-64, 2001.

LOW, J.A; MAGNUSON B; TSAI B. Imperiale M.J. Identification of gangliosides GD1b and GT1b as receptors for BK virus. **Journal of Virology,** v. 80, n. 3, p. 1361-1366, 2006.

DUGAN A.S; GASPAROVIC M.L; TSOMAIA N. Identification of amino acid residues in BK virus VP1 that are critical for viability and growth. **Journal of Virology,** EUA, v. 81, n. 21, p. 11798-11808, 2007.

SINGH R.D; MARKS D.L; HOLICKY E.L. Gangliosides and beta1-integrin are required for caveolae and membrane domains. **Traffic,** EUA, v. 11, n. 3, p. 348-360, 2010.

NAKANISHI, A.; ITOH, N.; LI, P.P.; HANDA, H.; LIDDINGTON, R.C.; KASAMATSU, H. Minor capsid proteins of simian virus 40 are dispensable for nucleocapsid assembly and cell entry but are required for nuclear 66 entry of the viral genome. **Journal of Virology,** EUA, v. 81, n. 8, p 3778-3785, 2007.

COLE, C.N; CONZEN, S.D. **Polyomaviridae: The Viruses And Their Replication.** In: Knipe, D.M.; Howley, P.M., editors. *Fields Virology.* 4th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkens. p. 2141–2174. 2011.

WHITE, M.K; KHALILI, K. **Polyomaviruses and human cancer: molecular mechanisms underlying patterns of tumorigenesis.** *Virology,* EUA, v. 324, n. 1, p. 1-16, jun. 2004.

BREW, B.J; DAVIES N.W.S. Cinque P. Leucoencefalopatia multifocal progressiva e outras formas de doença do vírus JC. Revisões da natureza. **Neurologia.** v.6, p. 667-667, 2010.

FERENCZY M.W; MARSHALL L.J; NELSON C.D.S. Biologia molecular, epidemiologia e patogênese da leucoencefalopatia multifocal progressiva, a doença desmielinizante induzida pelo vírus JC do cérebro humano. **Comentários de Microbiologia Clínica,** v. 25, p. 471-506, 2012.

SOSPEDRA, M; SCHIPPLING S; YOUSEF S. **Tratamento da leucoencefalopatia multifocal progressiva com interleucina 7 e vacinação com a proteína VP1 da cápside do vírus JC. doenças infecciosas clínicas.**

v.59, p. 1588-1592,
2014.

DALIANIS, T. Imunoterapia para Polyomavirus: Oportunidades e Desafios. **Imunoterapia.**, v. 4, n.6, 2012.

KHALILI K; STONER G.L. **Human polyomaviruses: molecular and clinical perspectives**, New YorkWiley-Liss; 2001.

Padgett B.L; Walker D.L; ZuRhein G.M. Cultivation of papova-like virus from human brain with progressive multifocal leukoencephalopathy. **Lancet**, v. 1, p. 1257-1260, 1971.

RANDHAWA PS, BAKSH F, AOKI N, TSCHIRHART D, FINKELSTEIN S. JC. virus infection in allograft kidneys: analysis by polymerase chain reaction and immunochemistry. **Transplantation**, v. 71, p. 1300-1303, 2001.

SHAH K.V; FIELDS B.N; KNIPE D.M. POLYOMAVIRUSES, **Fields virology** , 1996, vol. Vol 2 3rd ed.PhiladelphiaLippincott-Raven(pg. 2027-43).

VILCHEZ R.A; MADDEN C.R; KOZINETZ C.A. Association between simian virus 40 and non-Hodgkin's lymphoma. **Lancet**, v. 359, p. 817-823, 2002.

LEDNICKY J.A; VILCHEZ R.A; HALVORSON S.J. Detection of polyomavirus SV40 tumor antigen DNA in AIDS-related systemic non-Hodgkin's lymphoma. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 29, p. 109-116, 2002.

NEWMAN J.S; BASKIN G.B; FRISQUE R.J. Identification of SV40 in brain, kidney and urine of healthy and SIV-infected rhesus monkeys. **J Neurovirol**, v. 4, p. 394-406, 1998.

FENG H; SHUDA M; CHANG Y. clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. **Science**. v.22, n. 319(5866), p.1096-100, 2008.

TOPTAN T; YOUSEM A.S; HO J. Survey for human polyomaviruses in cancer. **Send to JCI Insight**. v.1, n.2, p. e85562, 2016.

DELA CRUZ F.N. JR; GIANNITTI F; LI L. **Novel polyomavirus associated with brain tumors in free-ranging raccoons, western United States. Emerg Infect Dis**. v.19, n.1, p.77-84, 2013.

LEHN H; MÜLLER H. Cloning and characterization of budgerigar fledgling disease virus, an avian polyomavirus. **Send to Virology**. v.151, n.2, p.362-370, 1986.

KEAN, J.M.; RAO, S.; WANG, M.; GARCEA, R.L. Seroepidemiology of Human Polyomaviruses. **PLoS Pathogens**, EUA, v. 5, n. 3, p.1 -10, mar. 2009.

SCHOWALTER RM1, PASTRANA DV, PUMPHREY KA, MOYER AL, BUCK

CB. **Merkel cell polyomavirus and two previously unknown polyomaviruses are chronically shed from human skin.** v.25, n.7(6), p.509-15, 2010.

LIU W; YANG R; PAYNE A.S. **Identifying the Target Cells and Mechanisms of Merkel Cell Polyomavirus Infection.** v.8, n.19(6), p.775-87, 2016.

DEMENGEOT J; JACQUEMIER J; TORRENTE H; **Pattern of polyomavirus replication from infection until tumor formation in the organs of athymic nu/nu mice.** v. 64, n.11, p. 5633-5639, 1990.

DUBENSKY T.W; MURPHY F.A; VILLARREAL L.P. **Detection of DNA and RNA virus genomes in organ systems of whole mice: patterns of mouse organ infection by polyomavirus.** v.50, n. 3, p.779-83, 1984.

BERKE Z; DALIANIS T. **Persistence of polyomavirus in mice infected as adults differs from that observed in mice infected as newborns.**v.67, n.7, p. 4369-4371, 1993.

FOLDENAUER U; DEB A; BORJAL R.J.A. **longitudinal study on avian polyomavirus-specific antibodies in captive Spix's macaws (Cyanopsitta spixii).** v. 24, n. 3, p.192-198, 2010.

HERRERA I; KHAN S.R; KALETA E.F. **Serological status for Chlamydophila psittaci, Newcastle disease virus, avian polyoma virus, and Pacheco disease virus in scarlet macaws (Ara macao) kept in captivity in Costa Rica.** , v.48, n.10, p.721-6, 2001.

KHAN M.S; JOHNE R; BECK I. **Development of a blocking enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of avian polyomavirus-specific antibodies.** v. 89, n.1-2, p.39-48, 2000.

ZIELONKA; GEDVILAITE UM; ULRICH R. **Generation of virus-like particles consisting of the major capsid protein VP1 of goose hemorrhagic polyomavirus and their application in serological tests.**v.120, n. 1- 2, p.128-137, 2006.

FINK, M.C.D.S. **Detecção Do Dna Do Poliomavírus Humano JC Em Amostras De Líquido Cefalorraquidiano De Pacientes Com AIDS E Lesões Não Expansivas De Substância Branca Do Sistema Nervoso Central,** Dissertação Apresentada A Faculdade De Medicina. Universidade De São Paulo. São Paulo 2004.

MILOKANIS E; GOES N; RUBIN R.H. **BK virus in solid organ transplant recipients: an emerging syndrome.** *Transplantation*, v. 72, n. 10, p.1587-1592, 2001.

FIORITI D; VIDETTA M; MISCHITELLI M. A. **Human polyomavirus BK: potential role in cancer.** *Journal of Cellular Physiology*, v.204, p. 402-406, 2005.

BARBER C.E; HEWLETT T.J; GELDENHUYS L; **BK virus nephropathy in a heart transplant recipient: case report and review of the literature.**

Transplant Infectious Disease, v.8, p. 113-121, 2006.

HARRISON G; HARRISON L; RITCHIE, B. **Avian Medicine: Principles and Application**. Wingers Publishing, Inc., Lake Worth, Florida, 1994.

BOFILL-MAS, S. Polyomavirus. In: J.B. Rose and B. Jiménez-Cisneros, (eds) **Global Water Pathogen Project**. (J.S Meschke, and R. Girones (eds) Part 3 Viruses) Michigan State University, E. Lansing, MI, UNESCO. 2016