

INFECÇÃO EXPERIMENTAL DE CAMUNDONGOS BALB/C COM HERPESVÍRUS FELINO TIPO 1 – DADOS PRELIMINARES

DÉBORA SCOPEL E SILVA¹; CLARISSA CAETANO DE CASTRO¹; FÁBIO DA SILVA E SILVA¹; CAROLINA DA FONSECA SAPIN²; FABIANE BORELLI GRECCO³; SILVIA DE OLIVEIRA HÜBNER⁴

¹ Doutorando do Programa de Pós-Graduação em Veterinária - PPGV/UFPel – scopeledebora@yahoo.com.br; clarissac.decastro@gmail.com

² Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Veterinária – PPGV/UFPel

³ Professora Adjunta do Departamento de Patologia Animal da Faculdade de Veterinária da UFPel

⁴ Professora Adjunta da Disciplina de Imunologia da Faculdade de Veterinária/ UFPel – sohubner@yahoo.com.br

1. INTRODUÇÃO

O herpesvírus felino tipo 1 (FHV-1) é um membro da família *Herpesviridae*, subfamília *Alphaherpesvirinae*, gênero *Simplexvirus* (FRANCO et al., 2012). O FHV-1 geralmente está relacionado com doença do trato respiratório superior e ulceração oral em filhotes (MANSELL; REES, 2006). O FHV-1 pode provocar rinite e pneumonia intersticial, ceratite ulcerativa, necrose hepática, emaciação, abortos e fetos natimortos (LÓPEZ, 2007), além de dermatite (HARGIS; GINN, 2007). Microscopicamente, corpúsculos de inclusão intranucleares podem ser encontrados em células epiteliais. Os membros dessa subfamília tendem a causar doença lítica aguda seguida por períodos de latência e recrudescência intermitente (FRANCO et al., 2012).

Os sinais clínicos se desenvolvem de 3 a 5 dias após a infecção e podem perdurar por 2 a 3 semanas (FRANCO et al., 2012). O tratamento é sintomático, visto que não há um antiviral específico contra o FHV-1. Por esta razão, o desenvolvimento e a avaliação de compostos antivirais cujo alvo seja o FHV-1 são necessários. Entretanto, pesquisas envolvendo infecção experimental de gatos demandam instalações adequadas, além de apresentarem questões éticas e humanitárias restritivas. Dessa forma, o uso de um modelo experimental cuidadosamente projetado pode permitir abordagens que não são viáveis em gatos, mas que podem ajudar a entender melhor a patogênese da doença e fornecer evidências de novos fármacos antivirais (SILVA et al., 2014).

O perfil clínico dos modelos murinos mimetiza muitos dos sinais observados na doença humana e animal (MILLER et al., 1996) e a quantidade de informações a respeito das características genéticas e biológicas de linhagens de camundongos os torna modelos animais atrativos para investigar a patogênese e os mecanismos imunes responsáveis pela eliminação dos vírus tanto em animais (MORI et al., 2012) quanto em seres humanos (MAHIET et al., 2012).

Existem vários relatos da reprodução de infecções por herpesvírus em modelos experimentais tais como herpesvírus bovino tipo 1 e 5, herpesvírus equino tipo 1 (EHV-1), além dos herpesvírus simplex humanos tipo 1 e 2 (ABRIL et al., 2004; MAHIET et al., 2012; MORI et al., 2012). Contudo, não há dados até o momento sobre a reprodução da infecção pelo FHV-1 em modelos experimentais, exceto o próprio gato (GASKELL; POVEY, 1979; THOMASY et al., 2011).

O presente estudo objetivou analisar o uso de camundongos como modelos experimentais para reproduzir a infecção pelo FHV-1.

2. METODOLOGIA

20 camundongos BALB/c fêmeas foram fornecidos pelo Biotério Central da Universidade Federal de Pelotas (processo nº23110.009152/2013-59). Os animais com 4 semanas de idade foram acomodados em mini-isoladores (5 animais em cada para promover o bem-estar e o mínimo de estresse), ambiente a 20-22 °C, com ciclos de luz e escuro de 12/12 h. Água autoclavada e pellets comerciais de ração foram disponibilizados *ad libitum*.

Após uma semana para ambientação dos animais, os camundongos foram separados em dois grupos de 10 animais cada. Um grupo foi infectado pela via nasal com uma suspensão viral do FHV-1(10µL/narina/animal), contendo 10^5 tissue culture infective dose 50% (TCID₅₀/100µL) e o outro grupo, como controle, recebeu água destilada estéril, na mesma quantidade, pela mesma via. Os animais foram avaliados e pesados diariamente e a presença ou ausência de sinais clínicos foi registrada. Os animais foram eutanasiados, 14 dias pós-infecção, por sobredose anestésica, conforme resolução 1000 de 11 de maio de 2012 do Conselho Federal de Medicina Veterinária. Os órgãos (rins, fígado, pulmões e baço) foram coletados e destinados à avaliação histopatológica, acondicionados em formol 10%. Os fragmentos de tecido foram processados para inclusão em parafina e, após, os cortes histológicos foram corados com hematoxilina-eosina.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

As avaliações diárias dos camundongos revelaram alguns sinais clínicos, apenas nos animais infectados, como secreção ocular serosa leve uni ou bilateral, pelos arrepiados e fotofobia, os mesmos sinais clínicos demonstrados por camundongos infectados pelo EHV-1 (MORI et al., 2012). Os camundongos que receberam água destilada estéril não apresentaram qualquer tipo de sinal clínico. Não houve diminuição do ganho de peso entre os animais infectados e os controles. Após a eutanásia, os achados macroscópicos foram esplenomegalia (2/10) e hepatomegalia (8/10) em alguns animais infectados.

A via intranasal de inoculação FHV-1 demonstrou ser um meio eficaz de reproduzir a infecção nos camundongos, visto que as lesões puderam ser encontradas não somente nos pulmões, mas em órgãos adjacentes, assim como foi demonstrado em gatos por Gaskell & Povey (1979) e em camundongos infectados com o EHV-1 (MORI et al., 2012). As principais lesões histopatológicas encontradas foram pneumonia intersticial, hepatite com vacuolização de hepatócitos e necrose, nefrite intersticial e presença de corpúsculos de inclusão nos pulmões e no fígado, semelhante ao descrito na literatura sobre a infecção por FHV-1 em gatos (LÓPEZ, 2007; FRANCO et al., 2012) e pelo EHV-1 em camundongos (van WOENSEL et al., 1995; MORI et al., 2012).

4. CONCLUSÕES

As informações obtidas nesse estudo preliminar são inéditas e indicam que os camundongos podem ser utilizados como modelo experimental na tentativa de reproduzir a infecção pelo FHV-1 e, portanto, a espécie murina pode ter grande valia em ensaios clínicos que busquem encontrar drogas antivirais com atividade contra o FHV-1.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABRIL, C.; ENGELS, M.; LIMAN, A.; HILBE, M.; ALBINI, S.; FRANCHINI, M.; SUTER, M.; ACKERMANN, M. Both virus and host factors contribute to neurovirulence of bovine herpesviruses 1 and 5 in interferon receptor-deficient mice. **Journal of Virology**, v. 78, n. 7, p. 3644-3653, 2004.
- FRANCO, A. C.; ROEHE, P. M.; VARELA, A. P. M. *Herpesviridae*. In: FLORES, E. F. **Virologia Veterinária**. 2^a ed. Santa Maria: Editora UFSM, 2012. Cap. 18, p. 560-562.
- GASKELL, R. M., POVEY, R. C. Feline viral rhinotracheitis: sites of virus replication and persistence in acutely and persistently infected cats. **Research in Veterinary Science**, v. 27, n. 2, p. 167–174, 1979.
- GOULD, D. Feline herpesvirus 1: ocular manifestations, diagnosis and treatment options. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 13, n. 5, p. 333-346, 2011.
- HARGIS, A. M.; GINN, P. E. The integument. In: McGAVIN, M. D.; ZACHARY, J. F. **Pathologic basis of veterinary disease**. 4 ed. Saint Louis: Mosby Elsevier, 2007. Cap. 17, p. 1177.
- LÓPEZ, A. Respiratory System. In: McGAVIN, M. D.; ZACHARY, J. F. **Pathologic basis of veterinary disease**. 4^a ed. Saint Louis: Mosby Elsevier, 2007. Cap. 9, p. 483-484.
- MAHIET, C., ERGANI, A., HUOT, N., ALENDE, N., AZOUGH, A., SALVAIRE, F., BENSIMON, A., CONSEILLER, E., WAIN-HOBSON, S., LABETOULLE, M., BORRADEAU, S. Structural variability of the herpes simplex virus 1 genome *in vitro* and *in vivo*. **Journal of Virology**, v. 86, n. 16, p. 8592-8601, 2012.
- MANSELL, J. K.; REES, C. A. Cutaneous manifestations of viral disease. In: AUGUST, J. R. **Consultations in feline internal medicine**. 5 ed. Saint Louis: Elsevier Saunders, 2006. Cap. 2, p.11-15.
- MILLER, J. K., LAYCOCK, K. A., UMPHRESS, J. A., HOOK, K. K., STUART, P. M., PEPOSE, J. S. A comparison of recurrent and primary herpes simplex keratitis in NIH inbred mice. **Cornea**, v. 15, n. 5, p.497-504, 1996.
- MORI, C. M. C., MORI, E., FAVARO, L. L., SANTOS, C. R., LARA, M. C. C. S. H., VILLALOBOS, E. M. C., CUNHA, E. M. S., BRANDAO, P. E., RICHTZENHAIN, L. J., MAIORKA, P. C. Equid herpesvirus type-1 exhibits neurotropism and neurovirulence in a mouse model. **Journal of Compared Pathology**, v. 146, n. 2-3, p. 202-210, 2012.
- SILVA, D. S.; CASTRO, C. C.; SILVA, F. S.; FERNANDES, M. H. V.; LORENZINI, F.; CORDEIRO, J. M. C.; VARGAS, G. D.; FISCHER, G.; LIMA, M.; HÜBNER, S. O. Perspectivas terapêuticas no tratamento das infecções pelo herpesvírus tipo 1. **Revista Clínica Veterinária**, n. 109, p. 36-44, 2014.
- THOMASY, S. M., LIM, C. C., REILLY, C. M., KASS, P. H., LAPPIN, M. R., MAGGS, D. J. Evaluation of orally administered famciclovir in cats experimentally

infected with feline herpesvirus type-1. **American Journal of Veterinary Research**, v. 72, n. 1, p. 85–95, 2011.

van WOENSEL, P. A. M., GOOVAERTS, D., MARKX, D., VISSER, N. A mouse model for testing the pathogenicity of equine herpesvirus-1 strains. **Journal of Virological Methods**, v. 54, n. 1, p. 39-49, 1995.