



RETROVIRUS DE COALAS (KoRV)

Valéria Palmaka Arguello de Souza^{1*}, Ana Clara Minardi Castro¹, Amanda Cardoso de Melo², Fernando Araújo Protzner de Oliveira², Lídia Palmaka Arguello de Souza³, Ana Paula de Souza Rodrigues⁴, Jenner Karlisson Pimenta dos Reis⁵.

¹Discente no Curso de Medicina Veterinária – Universidade Federal de Minas Gerais, UFMG – Belo Horizonte/MG – Brasil – *Contato: valpalmaka@gmail.com

²Mestrando em Ciência Animal – Universidade Federal de Minas Gerais, UFMG – Belo Horizonte/MG – Brasil

³Discente no Curso de Medicina Veterinária – Universidade Municipal de São Caetano do Sul, USCS – São Caetano do Sul/SP – Brasil

⁴Pós-graduanda em Reprodução Animal – Universidade Federal do Pará – Belém/PA – Brasil

⁵Docente do Curso de Medicina Veterinária – Universidade Federal de Minas Gerais, UFMG – Belo Horizonte/MG – Brasil

INTRODUÇÃO

Os retrovírus pertencem à família *Retroviridae*, os quais são vírus de genoma RNA de duas fitas simples idênticas não complementares¹. O que caracteriza e diferencia essa família das outras famílias de vírus é a presença da enzima transcriptase reversa, que o RNA viral se transcreva e transforme-se em um DNA viral dupla fita, permitindo que o vírus se integre ao DNA do hospedeiro¹. São vírus que infectam exclusivamente vertebrados e causam uma série de doenças, como por exemplo: imunodeficiência, leucemia e neoplasias¹.

Coalas (*Phascolarctos cinereus*) são mamíferos marsupiais nativos da Austrália e característicos da vida selvagem no país. No entanto, esses animais estão relacionados como “vulneráveis” na Lista Vermelha da União Internacional para a Conservação da Natureza (IUCN)² e atualmente apresentam população reduzida. Isto se decorre pela perda de habitat natural juntamente a várias doenças que acometem estes animais³. Uma dessas doenças é o Koala Retrovirus (KoRV), que tem sido um tema de grande preocupação entre conservacionistas e cientistas⁴. Por isto, é objetivo de discussão e revisão do tema desse trabalho.

METODOLOGIA

Foi realizada uma pesquisa exploratória compilando informações científicas relacionadas ao tema Retrovírus de Coalas (KoRV). A seleção de artigos foi feita através de buscas bibliográficas no Portal Periódico da Capes, em bases a seguir: Scielo, Google Acadêmico, Science Direct e PubMed. Além da busca nos sites supracitados, foram realizadas consultas em livros, considerados base teórica do assunto em estudo, assim como, a análise de dados obtidos no site da IUCN. Essa forma de revisão objetiva fornecer uma visão ampla e adequada para discussão sobre a importância dessa retrovírose em coalas. As palavras chaves utilizadas foram retrovírus; coalas; *Phascolarctos cinereus*; KoRV; patogenicidade; transmissão; tratamento.

RESUMO DE TEMA

Os coalas, os últimos representantes vivos da família *Phascolarctidae*, são marsupiais, grupo de animais que apresentam placenta incompleta assim como cangurus e gambás, portanto, sua prole nasce imatura e termina seu desenvolvimento no marsúpio e apresentando uma taxa metabólica menor do que os animais placentários⁶. Sua alimentação é exclusivamente de folhas de *Eucalyptus spp.*, folhas com alta toxicidade, baixos nutrientes e altas taxas de água⁵, característica que nomeia os coalas que na língua dos aborígenes australianos significa “Animal que não bebe”. Sua menor taxa metabólica, juntamente à alimentação que necessita de um tempo maior de digestão para quebra de toxinas, leva os coalas a serem animais extremamente sedentários que chegam a dormir cerca de 20 horas por dia, e praticamente não possuem hábitos migratórios.

Assim, os coalas acabam por possuir um habitat natural extremamente restrito às florestas de eucalipto na Austrália, as quais estão sempre sofrendo redução em área, tanto pelo desmatamento, quanto pelas queimadas, naturais, ou não, que tem sido extremamente frequentes nesses locais. Com isso, observa-se uma grande diminuição da população nativa, gerando, assim, uma grande preocupação de conservacionistas acerca do futuro desta espécie³.

Na tentativa de reestruturar e salvar a população destes marsupiais, muito queridos pelos australianos, pesquisadores têm unido forças para desenvolver meios para que aumente a população e a expectativa de vida dos coalas, tanto selvagens quanto de cativeiro, providenciando uma vida mais longa, onde se vivencie bem-estar, e com isso não se fomente a extinção destes³. Um dos aspectos descobertos que tem influenciado negativamente na qualidade de vida e na longevidade dos coalas é o acometimento desses pelo Koala Retrovirus (KoRV).

O KoRV é um vírus da família *Retroviridae* e do gênero *gammaretrovirus*, com grande parentesco com os vírus da leucemia do gibão (GALV) e do vírus da leucemia felina (FeLV)⁸. Foi identificado pela primeira vez em 1988 em uma coala com leucemia⁷, com genoma totalmente sequenciado pela primeira vez em 2000⁸.

Uma das principais características dos retrovírus é de integrarem seu material genético ao genoma do hospedeiro através da enzima viral integrase¹. Tipicamente, a infecção retroviral ocorre nas células somáticas dos hospedeiros (vírus exógenos), contudo, os retrovírus também podem infectar a linhagem germinativa tornando-se transmitidos verticalmente para a próxima geração por herança mendeliana, tornando-se assim, vírus endógenos.^{1,12}

Pesquisadores sugerem que o vírus aparenta estar com seu processo de endogeneização em andamento ainda nos dias de hoje. Este processo se iniciou, em período aproximado, entre 22.000 e 49.000 anos atrás⁹, quando se comparado com outros retrovírus. Por este fato único, o estudo é uma excelente oportunidade para os cientistas acompanharem e estudarem a endogeneização viral em tempo real, possibilitando, assim, realizar novas descobertas que podem ajudar imensamente no estudo de todos os retrovírus⁹.

O KoRV atualmente possui 12 subtipos descritos (KoRV A-I, K-M)¹⁰, divididos em subtipos exógenos e endógenos, sendo um dos únicos vírus que atualmente apresenta estes dois tipos.^{1,10} Essencialmente, os vírus exógenos são transmitidos horizontalmente, de coala adulto para coala adulto, sendo em brigas entre machos ou durante a cópula¹⁴; e os vírus endógenos são transmitidos de mãe para filhote^{10,14}.

O KoRV-A é o subtipo que se apresenta totalmente endógeno, foi encontrado com prevalência de 100 % nos estados do norte de Queensland e New South Wales, porém menor prevalência é observada nas populações do sul (Victoria e South Australia). Alguns estudos sugerem que algumas populações são completamente livres de KoRV¹¹. Já a prevalência dos outros subtipos de KoRV, os quais são exógenos, é bem variável e ainda são necessários mais estudos para poder mapear sua presença nas populações de coalas.^{4,11} O vírus se integra no genoma em vários locais, geralmente de maneira única para cada indivíduo, o que pode demonstrar que a integralização ainda é recente e não é uniforme.

Ainda muito desconhecida, a patogenia do retrovírus dos coalas, está na decorrência de ser mais bem estudada e descrita. Durante uma pesquisa, onde o KoRV fora incubado com células mononucleares do sangue periférico (PBMC), encontrou-se um aumento da expressão de IL-6 e IL-10 (citocinas pró-inflamatórias) que sugerem um quadro de inflamação e imunossupressão⁴; uma redução de IL-17A (citocina que recruta neutrófilos para as áreas de infecção), IFN- γ (citocina que atrai macrófagos) e uma queda também na proporção de CD4:CD8, que é um biomarcador de avaliação imunológica sugestivo de imunossupressão⁴.

As principais apresentações e sintomas do KoRV nos animais são de imunodeficiência, leucemia, linfomas e neoplasias¹⁴. A viremia está relacionada com o risco de neoplasia e imunossupressão.

Outro aspecto de grande influência nas apresentações do KoRV é a coinfeção com a *Chlamydia pecorum*, uma bactéria que causa clamidiose nos coalas e também está amplamente distribuída nas populações, chegando a suspeitar-se que mais de 50% dos coalas possuem clamídia.^{4,15} O KoRV gera uma imunossupressão tão importante nos animais, junto com a queda de IFN- γ ⁴, que os sintomas causados pela clamídia, como cegueira, pneumonia, infecções urinárias e infertilidade¹⁶, são exacerbados, levando diversos espécimes à óbito^{4,15}.

O diagnóstico desta retrovírose não é um procedimento de rotina, sendo realizada durante pesquisas com os animais. Os métodos descritos mais utilizados para o diagnóstico são a PCR, qPCR, RT-qPCR e análises *post-mortem*¹⁷.

Atualmente não há tratamentos específicos para a infecção de KoRV. O tratamento feito é de suporte para os sinais apresentados e suas

XI Colóquio Técnico Científico de Saúde Única, Ciências Agrárias e Meio Ambiente



repercussões. Também pode ser feito o uso de antibióticos para tratar a coinfeção com a *Chlamydia pecorum* e outras infecções bacterianas secundárias, mas sempre com o cuidado para estes fármacos não causarem a morte da flora bacteriana do estômago desses animais, as quais são imprescindíveis para a digestão das toxinas do eucalipto¹⁶.

Vacinas contra o KoRV ainda estão sendo desenvolvidas, e as limitações estão relacionadas a dificuldade de estabelecer uma vacina efetiva pelos diferentes subtipos envolvidos¹⁰ e diferentes locais no genoma onde o vírus pode se integrar em cada indivíduo. Contudo, já foram testados alguns protótipos de vacinas que obtiveram sucesso em produzir anticorpos específicos contra a o KoRV¹⁶.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo mais aprofundado e a disseminação do conhecimento acerca do KoRV e suas implicações é de extrema importância, não somente para a manutenção e preservação da população de coalas no mundo, mas também abre portas para estudos mais aprofundados sobre retrovírus visto as evidências de endogeneização ainda acontecendo. Por ser um retrovírus relativamente novo, seu conhecimento pode também fomentar estudos mais aprofundados à família dos retrovírus, no qual poderia auxiliar a compreendê-los de forma mais abrangente e assim proporcionar medidas de prevenção e tratamento mais adequados de suas infecções e doenças.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ZHENG, Jialu; WEI, Yutong; HAN, Guan-Zhu. The diversity and evolution of retroviruses: Perspectives from viral “fossils”. *Virologica Sinica*, v. 37, n. 1, p. 11–18, 2022. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1995820X22000190>>.
2. BURBIDGE, Andrew; WOINARSKI, John. IUCN Red List of Threatened Species: *Phascolarctos cinereus*. IUCN Red List of Threatened Species. Disponível em: <<https://www.iucnredlist.org/species/16892/166496779>>.
3. The Koala - Endangered or Not? - Australian Koala Foundation. Australian Koala Foundation. Disponível em: <<https://www.savethekoala.com/about-koalas/the-koala-endangered-or-not/>>.
4. KAYESH, Mohammad Enamul Hoque; HASHEM, Md Abul; TSUKIYAMA-KOHARA, Kyoko. Koala retrovirus epidemiology, transmission mode, pathogenesis, and host immune response in koalas (*Phascolarctos cinereus*): a review. *Archives of Virology*, v. 165, n. 11, p. 2409–2417, 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7413838/>>.
5. OGURA, Tadatoshi; NAKAYAMA, Tetsuo; YAMABE, Keiko; *et al.* Koalas (*Phascolarctos cinereus*) utilise volatile compounds to choose preferred Eucalyptus leaves. *Journal of Zoo and Aquarium Research*, v. 7, n. 2, p. 94–101, 2019. Disponível em: <<https://www.jzar.org/jzar/article/view/360>>.
6. CUBAS, S. S.; SILVA, J. C. R.; CATÃO-DIAS, J. L. Tratado de animais selvagens: Medicina Veterinária. 2.ed. São Paulo: Editora GEN/Roca, 2014
7. CANFIELD, PJ; SABINE, JM; LOVE, DN. Virus particles associated with leukemia in a koala. *Australian Veterinary Journal*, v. 65, n. 10, p. 327–328, 1988. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3196252/>>.
8. The Nucleotide Sequence of Koala (*Phascolarctos cinereus*) Retrovirus: a Novel Type C Endogenous Virus Related to Gibbon Ape Leukemia Virus | Journal of Virology. *Journal of Virology*. Disponível em: <<https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/JVI.74.9.4264-4272.2000>>.
9. ISHIDA, Yasuko; ZHAO, Kai; GREENWOOD, Alex D.; *et al.* Proliferation of Endogenous Retroviruses in the Early Stages of a Host Germ Line Invasion. *Molecular Biology and Evolution*, v. 32, n. 1, p. 109–120, 2014. Disponível em: <<https://academic.oup.com/mbe/article/32/1/109/2925557>>.
10. JOYCE, Briony A.; BLYTON, Michaela D. J.; JOHNSTON, Stephen D.; *et al.* Diversity and transmission of koala retrovirus: a case study in three captive koala populations. *Scientific Reports*, v. 12, n. 1,

2022. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41598-022-18939-6>>.

11. BLYTON, Michaela D. J.; YOUNG, Paul R.; MOORE, Ben D.; *et al.* Geographic patterns of koala retrovirus genetic diversity, endogenization, and subtype distributions. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 119, n. 33, 2022. Disponível em: <<https://www.pnas.org/doi/abs/10.1073/pnas.2122680119>>.
12. STOYE, Jonathan P. *Genome Biology*, v. 7, n. 11, p. 241, 2006. Disponível em: <<https://genomebiology.biomedcentral.com/articles/10.1186/gb-2006-7-11-241>>.
13. ZHENG, HaoQiang; PAN, Yi; TANG, Shaohua; *et al.* Koala retrovirus diversity, transmissibility, and disease associations. *Retrovirology*, v. 17, n. 1, 2020. Disponível em: <<https://retrovirology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12977-020-00541-1>>.
14. FABIJAN, J.; SARKER, N.; SPEIGHT, N.; *et al.* Pathological Findings in Koala Retrovirus-positive Koalas (*Phascolarctos cinereus*) from Northern and Southern Australia. *Journal of Comparative Pathology*, v. 176, p. 50–66, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0021997520300189?casa_token=WVzeU_PyvMMAAAAAA:ZVfHf7M5yLti8lDuuSaS_YcWhc817QsATbC4rjJlbDUTeMaCgM0po9oZInyeN-Wz3FVjuOuT8c>.
15. MAHER, Iona E.; PATTERSON, Jade; CURNICK, Megan; *et al.* Altered immune parameters associated with Koala Retrovirus (KoRV) and Chlamydial infection in free ranging Victorian koalas (*Phascolarctos cinereus*). *Scientific Reports*, v. 9, n. 1, 2019. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41598-019-47666-8>>.
16. QUIGLEY, Bonnie L; TIMMS, Peter. Helping koalas battle disease – Recent advances in *Chlamydia* and koala retrovirus (KoRV) disease understanding and treatment in koalas. *FEMS Microbiology Reviews*, v. 44, n. 5, p. 583–605, 2020. Disponível em: <<https://academic.oup.com/femsre/article/44/5/583/5859487?login=true>>.
17. TARLINTON, Rachael; MEERS, Joanne; HANGER, Jon; *et al.* Real-time reverse transcriptase PCR for the endogenous koala retrovirus reveals an association between plasma viral load and neoplastic disease in koalas. *Journal of General Virology*, v. 86, n. 3, p. 783–787, 2005. Disponível em: <<https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jgv/10.1099/vir.0.80547-0>>.

APOIO:

