



POTENCIAL TERAPÊUTICO E EPIDEMIOLÓGICO DE INIBIDORES DA PROTEÍNA QUINASE US3 NA ABORDAGEM DA RINOTRAQUEÍTE VIRAL FELINA

Gabriela Cássia Souza Araújo^{1*}, Giovanna Reis Pereira Souza², Giovanna Williams Costa Rodrigues³, Lorryne Soares Garro⁴ e Guilherme Henrique Costa Silva⁵.

¹Discente no Curso de Medicina Veterinária – Centro Universitário UNA, Linha Verde – Belo Horizonte/MG – Brasil – *Contato: gabrielacs17@gmail.com

²Discente no Curso de Medicina Veterinária – Centro Universitário UNA, Linha Verde – Belo Horizonte/MG – Brasil

³Discente no Curso de Medicina Veterinária – Centro Universitário UNA, Linha Verde – Belo Horizonte/MG – Brasil

⁴Discente no Curso de Medicina Veterinária – Centro Universitário UNA, Linha Verde – Belo Horizonte/MG – Brasil

⁵Docente do Curso de Medicina Veterinária – Centro Universitário UNA, Linha Verde – Belo Horizonte/MG – Brasil

INTRODUÇÃO

Na atualidade, o herpesvírus felino tipo 1 (FHV-1) é o responsável por uma das principais doenças respiratórias no trato respiratório superior, tendo alta prevalência em felinos domésticos. Segundo recentes pesquisas, estima-se que até 91% dos gatos possam apresentar o vírus no organismo, muitos liberando o agente infeccioso de forma intermitente ao longo de toda a vida, contribuindo de forma significativa para a sua disseminação³.

Embora a vacinação seja amplamente utilizada na clínica, ela não elimina a possibilidade de infecção ou transmissão. Ainda, este patógeno pode ser associado com complicações mais graves como quadros de pneumonia, bronqueolite, e lesões oculares, que podem levar até mesmo à perda de visão⁵. Um dos principais desafios enfrentados se encontra na possibilidade do FHV-1 estabelecer infecções latentes, podendo ser reativado em situações de estresse¹. Outro agravante reside no fato de que a infecção pode ocorrer de forma multifatorial, envolvendo a presença de outros agentes infecciosos como o calicivírus felino. Em descobertas recentes, destaca-se o papel desempenhado pela proteína US3, presente no herpesvírus felino Tipo 1 (FHV-1), na habilidade de evasão imunológica viral, sendo uma quinase responsável por bloquear a via de sinalização do interferon tipo 1 (IFN-I), o que reduz a resposta antiviral do hospedeiro e favorece a persistência do FHV-1 nas células infectadas⁹.

No entanto, a literatura ainda é escassa e a viabilidade e empregabilidade dos inibidores no desenvolvimento de terapias eficazes para inibir especificamente a ação da US3 não é totalmente esclarecida, especialmente em ambientes com alta concentração de gatos⁴. Diante desse cenário, o objetivo desta revisão de literatura é investigar o potencial terapêutico de inibidores da proteína US3 e discutir como esses inibidores podem impactar positivamente a epidemiologia da doença, reduzindo a prevalência e a gravidade das infecções.

METODOLOGIA

Para a elaboração deste trabalho, foi realizada uma revisão de literatura no formato de resumo expandido, com base na busca e seleção de artigos científicos publicados entre os anos de 2000 e 2023. As fontes de pesquisa incluíram as bases de dados PubMed e Google Acadêmico, utilizando termos relacionados ao herpesvírus felino tipo 1 (FHV-1), proteínas US3, virulência e evasão imunológica. No total, foram analisados 9 artigos científicos que atendiam aos critérios de relevância para o tema, priorizando estudos que abordassem o potencial terapêutico dos inibidores de US3 e a epidemiologia do FHV-1 em felinos. Além disso, o livro "Doenças infecciosas do cão e do gato"⁶, foi utilizado como fonte para a obtenção de uma gravura ilustrativa sobre a epidemiologia do FHV-1.

RESUMO DE TEMA

O herpesvírus felino tipo 1 (FHV-1) apresenta um genoma de dupla fita de DNA, além de envelopes e proteínas que promovem sua adesão no organismo do hospedeiro, como a glicoproteína viral C (gC). O FHV-1 possui tropismo por células epiteliais, se ligando a receptores celulares por meio do processo de adsorção e em seguida penetra a célula e estabelece a infecção. Então, o vírus inicia o processo de replicação, em que cópias virais são produzidas, e liberação, promovendo a citólise celular e se espalhando pelas células epiteliais adjacentes⁴.

Após a infecção pelo FHV-1, o período de incubação varia entre 2 a 6 dias, com os sinais clínicos geralmente se manifestando a partir do quinto dia⁵. Após a resolução dos sinais clínicos agudos, o vírus pode estabelecer latência nos neurônios sensoriais, particularmente no gânglio trigêmeo, onde a replicação viral é drasticamente reduzida⁸. No entanto, essa latência pode ocorrer já durante a fase aguda da doença, à medida que o sistema imunológico controla a infecção, mas não elimina completamente o vírus.

Assim, o animal se torna um portador latente, com possibilidade de reativação viral, especialmente em situações de estresse ou imunossupressão⁴ (Figura 1).

Estima-se que cerca de 80% dos gatos infectados permaneçam em estado latente, o que representa um grande desafio para a redução da prevalência do FHV-1, especialmente em ambientes com alta densidade populacional, como gatis e abrigos. Nesses locais, a reativação e transmissão do vírus são comuns, tornando o controle da doença ainda mais difícil^{3,1}.

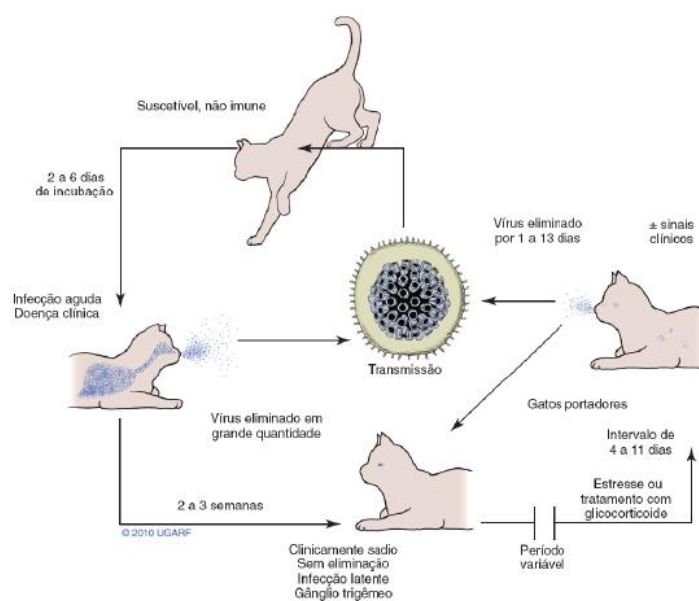


Figura 1: Estado de portador do HVF1: epidemiologia.

(Fonte: GILLELAND, Brad. Traduzido de: GREENE, Craig E. *Doenças infecciosas do cão e do gato*. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012).

Ainda, diante da infecção, o organismo do hospedeiro ativa mecanismos da imunidade inata, que culmina com a liberação de moléculas de IFN-1, que, por ser uma das primeiras linhas de defesa, inibe a replicação viral ao acionar as células dendríticas e os linfócitos T. Entretanto, o herpesvírus é capaz de produzir uma proteína que o confere uma estratégia de evasão imune e promove a inibição da produção de interferon e a manipulação da expressão de proteínas imunes. Assim, o vírus consegue manter-se no organismo e estabelece uma infecção crônica⁸.

Neste processo de inibição do interferon, o vírus também consegue agir no fator de regulação do interferon tipo III para inibir a produção do interferon do tipo I através da proteína US3, que ao fosforilar o IRF3 (Fator Regulador de Interferon 3) o desmieliniza interrompendo sua translocação ao núcleo, barrando, assim, a ligação aos genes que produzem o interferon tipo I. Desse modo, o mecanismo permite ao vírus a inibição da resposta antiviral do hospedeiro e a disseminação da replicação viral nas células^{9,8}. Além disso, em alguns casos, a US3 faz a hiperfosforilação do IRF3 independente da sua atividade quinase, o tornando extremamente importante para transformar a resposta imune antiviral do hospedeiro em ineficaz e permitir a perpetuação da infecção⁸.

Sabe-se que as proteínas quinases catalisam a fosforilação de outras proteínas, transferindo um grupo fosfato de ATP ou GTP para resíduos de serina, treonina ou tirosina, o que regula a atividade dessas proteínas em resposta a estímulos intra e extracelulares. Esse processo culmina na

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



ativação ou inibição de diversas vias celulares, incluindo aquelas envolvidas na resposta imune, crescimento celular e proliferação viral, como ocorre no caso da proteína US3 do FHV-1, que interfere na resposta antiviral do interferon tipo I, contribuindo para a evasão imune do vírus⁹.

Assim, evidências experimentais, demonstraram que a deleção da proteína US3 do FHV-1 pode resultar em uma redução significativa da virulência e replicação viral e até mesmo inibir a capacidade do estabelecimento de infecções latentes, além de auxiliar no tratamento da doença. Nestes estudos, relata-se que a ausência da US3 atenuou a virulência do vírus, diminuiu a liberação viral em swabs nasais e oculares, além de bloquear a invasão dos gânglios trigeminiais. Do ponto de vista terapêutico, o desenvolvimento de inibidores específicos para a US3 tem o potencial de alterar de forma significativa o manejo clínico das infecções por herpesvírus felino tipo 1. Como a proteína é crucial para a replicação e persistência do vírus, um inibidor eficaz poderia diminuir a virulência e limitar a disseminação do vírus, favorecendo uma redução da sua prevalência na população de felinos^{10,9}. Com a possibilidade de inibição da latência viral, a eliminação ou inibição de US3 poderia minimizar surtos clínicos e a severidade das doenças causadas pelo FHV-1, especialmente em populações felinas onde a vacinação não seja suficiente para redução da prevalência viral e ambientes com alta densidade populacional de felinos⁹.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos indicam que os inibidores da US3 podem apresentar um potencial significativo no manejo terapêutico de felinos contaminados com o FHV-1, impactando diretamente na disseminação e latência viral. Um dos principais obstáculos na redução da prevalência viral reside na capacidade do FHV-1 de estabelecer latência nos neurônios sensoriais, o que torna o vírus difícil de erradicar e favorece sua reativação em situações de estresse⁹. Dessa forma, o uso desses inibidores oferece uma abordagem promissora e vantajosa no desenvolvimento de novas terapias, comparada a outros métodos. Esses inibidores podem contribuir para o controle da infecção ao impedir a replicação viral e a reativação em gatos latentes, promovendo uma estratégia eficaz para o tratamento de doenças infecciosas do trato respiratório em felinos, com impacto positivo tanto no controle epidemiológico quanto no bem-estar dos animais afetados^{4,5}.

Essa redução do impacto epidemiológico está diretamente relacionada à diminuição da disseminação viral por meio do uso de inibidores como o da proteína US3, o que pode resultar em um menor número de felinos infectados. Pesquisas adicionais serão fundamentais para consolidar o papel da US3 na virulência e evasão imune do FHV-1, além de avaliar sua aplicabilidade clínica. Esses estudos poderão aprimorar o conhecimento atual e contribuir para o desenvolvimento de novas abordagens eficazes no combate à rinotraqueíte viral felina. Ademais, tais pesquisas têm o potencial de complementar as estratégias de vacinação, que, apesar de amplamente utilizadas, têm se mostrado insuficientes para controlar a alta prevalência do vírus, impactando diretamente na saúde e no bem-estar dos gatos^{9,10}.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BINNS, S. H. et al. A study of feline upper respiratory tract disease with reference to prevalence and risk factors for infection with feline calicivirus and feline herpesvirus. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 2, p. 123–133, 2000.
2. CADETIO, G.; VARZIM, F. L. S. B. Complexo respiratório felino e principais agentes infecciosos: revisão bibliográfica. In: ENCONTRO CIENTÍFICO DE PRODUÇÃO CIENTÍFICA DE MEDICINA VETERINÁRIA, 24., 2023.
3. CAPOZZA, P. et al. Feline Coronavirus and Alpha-Herpesvirus Infections: Innate Immune Response and Immune Escape Mechanisms. *Animals*, v. 11, p. 3548, 2021.
4. FALEIROS, A. C. G. et al. Herpesvírus Felino 1: Mecanismos Celulares da Interação Hospedeiro-Vírus. In: BEM-ESTAR ANIMAL: TENDÊNCIAS E DESAFIOS NA MEDICINA VETERINÁRIA 3. Atena Editora, 2024. cap. 10, p. 65-71.
5. GASKELL, R. et al. Feline herpesvírus. *Veterinary Research*, v. 38, p. 337–354, 2007.

6. GREENE, Craig E. Doenças infecciosas do cão e do gato. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.
7. SILVA, B. V. et al. Proteínas quinases: características estruturais e inibidores químicos. *Revista Brasileira de Química*, v. 32, n. 2, p. 453-462, 2009.
8. SYNOWIEC, A. et al. Feline herpesvirus 1 (FHV-1) enters the cell by receptor-mediated endocytosis. *Journal of Virology*, v. 97, e00681-23, 2023.
9. TIAN, J. et al. Feline herpesvirus 1 US3 blocks the type I interferon signal pathway by targeting interferon regulatory factor 3 dimerization in a kinase-independent manner. *Journal of Virology*, v. 92, e00047-18, 2018.
10. WANG, S. et al. Herpes Simplex Virus 1 Serine/Threonine Kinase US3 Hyperphosphorylates IRF3 and Inhibits Beta Interferon Production. *Journal of Virology*, v. 87, p. 12814-12827, 2013.

APOIO:

GEMPET – Grupo de Estudos em Medicina de Pequenos Animais do Centro
Universitário UNA Linha Verde

