

Desenvolvimento de modelos experimentais para a caracterização das manifestações neurológicas relacionadas à infecção pelos arbovírus Zika e chikungunya

Giselle Fazzioni Passos

Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro - RJ

gfazzioni@pharma.ufrj.br

O vírus Zika (ZIKV), um flavivírus, e o vírus chikungunya (CHIKV), um alfavírus, são arbovírus de RNA fita simples transmitidos por mosquitos do gênero *Aedes*. A infecção por estes vírus causa um quadro clínico agudo semelhante, caracterizado por sintomas que incluem febre alta, dor de cabeça, dores musculares e articulares, erupções cutâneas e fadiga. O CHIKV frequentemente causa poliartralgia severa, que pode persistir por meses ou anos após a infecção. ZIKV e CHIKV estão associados também a complicações neurológicas como a síndrome de Guillain-Barré, além de microcefalia na infecção congênita por ZIKV. O tratamento de ambas as infecções, bem como de suas complicações é sintomático, e não existem estratégias terapêuticas específicas. O ZIKV foi identificado em 1947 na floresta Zika, em Uganda, a partir de macacos-rhesus que serviam de sentinelas para estudo de vigilância para febre amarela, com o primeiro caso descrito em humanos em 1952 e casos esporádicos registrados na África e Ásia nos anos seguintes. Surto ocorreram na Micronésia em 2007 e em outras ilhas do Pacífico em 2013-2014. Um ano depois, em 2015, o Brasil também registrou um surto que se espalhou por muitos países do continente, sendo o país da América Latina mais afetado com aproximadamente 1.500.000 casos entre 2015 e 2016. No início de 2016, a Organização Mundial da Saúde declarou a relação do ZIKV e malformações congênitas e outras desordens neurológicas como uma emergência de saúde pública internacional. O CHIKV foi descrito inicialmente na Tanzânia em 1952, com registros esporádicos subsequentes na África e Ásia. Contudo, surtos mais severos têm afetado milhões de pessoas ao redor do mundo nos últimos 20 anos. Nas Américas, o Brasil é o país mais afetado pelo vírus, com 1 milhão de casos registrados neste período. Apesar das epidemias de ZIKV e CHIKV terem ocorrido nas Américas na década passada, a falta de controle da população de mosquitos *Aedes* indica que o número de indivíduos afetados deve permanecer elevado nos próximos anos. De fato, dados do Ministério da Saúde indicam aumento de 40% e 289% nos casos de ZIKV e CHIKV nos primeiros meses deste ano, em comparação com o mesmo período de 2022, o que ressalta a importância de políticas de saúde pública para a prevenção da infecção, bem como o desenvolvimento de terapias eficazes para o manejo da infecção e suas complicações. Neste sentido, nosso grupo de pesquisa tem estabelecido modelos experimentais murinos para a caracterização dos mecanismos envolvidos em alterações do sistema nervoso induzidas por arboviroses. Nossos dados indicam que tanto respostas imunes inatas quanto adaptativas desempenham papel fundamental no desenvolvimento de alterações do sistema nervoso decorrentes da infecção por ZIKV e CHIKV. Dados anteriores demonstram que o ZIKV apresenta tropismo tanto pelo sistema nervoso em desenvolvimento

quanto maduro. No cérebro murino em desenvolvimento, a fase aguda da infecção está associada a neuroinflamação e convulsões, enquanto que na idade adulta os animais apresentam replicação viral persistente e neurodegeneração, mostrando que a infecção tem efeitos de longo prazo nos animais. Já no cérebro maduro, regiões importantes para a memória como o hipocampo são afetadas, levando à ativação da microglia e produção de mediadores inflamatórios como TNF e proteínas do sistema complemento, que culminam com o dano às sinapses e alterações cognitivas nos camundongos infectados. Tais efeitos neurológicos podem ser atenuados com o uso de infliximab, um anticorpo monoclonal anti-TNF amplamente utilizado no tratamento de doenças autoimunes. Um mecanismo semelhante parece mediar as alterações neurológicas induzidas pelo CHIKV, onde também se observa que alterações cognitivas estão associadas à perda sináptica mediada por uma resposta inflamatória. De forma interessante, respostas imunes adaptativas parecem exercer um importante papel no estabelecimento das alterações cerebrais induzidas pela infecção viral por CHIKV, uma vez que a modulação da ativação de linfócitos T interfere de forma marcante na perda sináptica e nas alterações cognitivas observadas em camundongos infectados. De forma conjunta, os dados no nosso grupo identificam vias envolvidas na disfunção cerebral induzida pela infecção por ZIKV e CHIKV, e indicam possíveis alvos para o desenvolvimento de estratégias preventivas e/ou terapêuticas eficazes, ou ainda a avaliação do reposicionamento de fármacos já aprovados.

Palavras-chave: ZIKV, CHIKV, sistema nervoso central, memória, cognição, neuroinflamação, camundongo.

Apoio Financeiro: Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia (INCT) – Inovação em Medicamentos e Identificação de Novos Alvos Terapêuticos – INCT-INOVAMED, FAPERJ, CNPq, CAPES.