

# HERPESVÍRUS FELINO 1: MECANISMOS CELULARES DA INTERAÇÃO HOSPEDEIRO-VÍRUS

Data de aceite: 01/04/2024

### Ana Carolina Guimarães Faleiros

Departamento de Morfologia,  
Universidade Federal de Sergipe (UFS),  
Aracaju SE

### Vitória Baruc Santos Menezes

Departamento de Morfologia,  
Universidade Federal de Sergipe (UFS),  
Aracaju SE

### Nicole Canabarro

Departamento de Morfologia,  
Universidade Federal de Sergipe (UFS),  
Aracaju SE

### Eduardo Fernandez de Santana

Departamento de Morfologia,  
Universidade Federal de Sergipe (UFS),  
Aracaju SE

### Emerson Ticona Fioretto

Departamento de Morfologia,  
Universidade Federal de Sergipe (UFS),  
Aracaju SE

trato respiratório superior e pode levar a lesões oculares resultando em perda de visão. Embora o curso da doença seja principalmente leve, as infecções por HVF-1 também podem causar sintomas graves, incluindo pneumonia, gastrite e bronquiolite necrosante. Apesar da vacina disponível reduzir a gravidade da doença, ela não previne a infecção nem limita a disseminação do vírus. Curiosamente, o HVF-1 utiliza diferentes vias de replicação e internalização dependendo do tipo de célula e tecido, o que constitui importantes fatores regulatórios no hospedeiro e participam do papel pró- ou antiviral. Neste capítulo, nós abordaremos 3 diferentes vias: 1) endocitose mediada por receptor, processo no qual os HVF-1 geralmente utilizam os proteoglicanos heparan sulfato (via glicoproteína B) para se ligarem à célula suscetível, e glicoproteína C que permite ou aumenta a interação do vírus com o receptor, enquanto a glicoproteína D medeia a endocitose, interagindo com o receptor de entrada. A internalização pode ocorrer por endocitose dependente de pH e mediada por dinamina ou caveolina. 2) microRNAs (miRNAs), que estão envolvidos na regulação da replicação do HVF-1 no hospedeiro através do direcionamento

**RESUMO:** O herpesvírus felino tipo 1 (HVF-1) é um DNA vírus envelopado pertencente à família *Herpesviridae*, sendo um dos mais prevalentes em gatos, causando rinite viral felina, responsável por mais da metade das doenças virais do

direto ao genoma viral e o direcionamento indireto dos genes do hospedeiro para modular o ciclo de vida dos vírus. De forma geral, a infecção viral pode alterar o perfil de expressão dos miRNAs do hospedeiro e até mesmo desenvolver seus próprios sistemas de miRNA para manter um ambiente propício à infecção, proliferação ou latência. Por outro lado, o hospedeiro também regula positivamente a expressão de miRNAs celulares com função antiviral para inibir a replicação do vírus. 3) processo autofágico, no qual foram descritos alguns inibidores, que bloqueiam a fusão dos autofagossomos com os lisossomos, diminuindo a proliferação e a viabilidade do HVF-1. A elucidação dos mecanismos de entrada do HVF-1 pode apoiar esforços futuros para limitar a transmissão do vírus ou desenvolver novos antivirais.

**PALAVRAS-CHAVE:** Herpesvírus Felino 1; microRNAs; Autofagia; Endocitose; Estratégias terapêuticas.

**ABSTRACT:** Feline herpesvirus type 1 (FHV-1) is an enveloped DNA virus belonging to the Herpesviridae family, being one of the most prevalent in cats, causing feline viral rhinotracheitis, responsible for more than half of viral diseases of the upper respiratory tract and can lead to eyes lesions resulting in loss of vision. Although the course of the disease is mostly mild, FHV-1 infections can also cause severe symptoms, including pneumonia, gastritis, and necrotizing bronchiolitis. Meanwhile the available vaccine reduces the severity of the disease, it does not prevent infection or limit the spread of the virus. Interestingly, FHV-1 uses different replication and internalization pathways depending on the cell type and tissue, which constitute important regulatory factors in the host and participate in the pro- or antiviral role. In this chapter, we will address 3 different pathways: 1) receptor-mediated endocytosis, a process in which FHV-1 generally uses heparan sulfate proteoglycans (via glycoprotein B) to bind to the susceptible cell, and glycoprotein C that allows or enhances the interaction of the virus with the receptor, while glycoprotein D mediates endocytosis by interacting with the entry receptor. Internalization can occur by pH-dependent endocytosis mediated by dynamin or caveolin. 2) microRNAs (miRNAs), which are involved in regulating FHV-1 replication in the host through direct targeting of the viral genome and indirect targeting of host genes to modulate the virus life cycle. In general, viral infection can alter the host's miRNA expression profile and even develop its own miRNA systems to maintain an environment conducive to infection, proliferation or latency. On the other hand, the host also upregulates the expression of cellular miRNAs with antiviral function to inhibit virus replication. 3) Autophagic process, in which some inhibitors have been described, which block the fusion of autophagosomes with lysosomes, reducing the proliferation and viability of FHV-1. Elucidating the mechanisms of FHV-1 entry may support future efforts to limit virus transmission or develop new antivirals.

**KEYWORDS:** Feline Herpesvirus 1; microRNAs; Autophagy; Endocytosis; Therapeutic strategies.

## INTRODUÇÃO

Os herpesvírus já foram descritos infectando uma ampla variedade de vertebrados como répteis, aves e mamíferos. Especificamente o herpesvírus felino-1 (HVF-1), infecta gatos domésticos, mas o tigre e as chitas também são susceptíveis (MARINO et al., 2021; SUN et al., 2014; GADSDEN et al., 2012; REED et al., 2004.; JONES, 2003).

O HVF-1 é um membro da família *Herpesviridae*, subfamília *Alphaherpesvirinae*, gênero *Varicellovirus*. Causa a rinotraqueíte felina, que inclui doenças respiratórias superiores e doenças oculares. Além disso, a infecção inclui o aborto em gatas gestantes, distúrbios neurológicos, infecções latentes e altas taxas de mortalidade, especialmente em gatos filhotes (SYNOWIEC et al., 2023; GATHERER et al., 2021; NASISSE, 1990).

Morfologicamente, o herpesvírus consiste em núcleo, capsídeo, tegumento e envelope. O núcleo contém o genoma viral empacotado no capsídeo contendo uma molécula de DNA linear. O genoma contém 70-170 genes que codificam proteínas, 43 dos quais são compartilhados pela família, sugerindo uma estratégia de replicação comum. (SYNOWIEC et al., 2023; GATHERER et al., 2021).

O envelope é coberto por pelo menos 12 diferentes glicoproteínas: gB, gC, gD, gE, gG, gH, gI, gJ, gK, gL, gM, e gN em sua superfície, em formas e tamanhos distintos. Alguns existem como heterodímeros (gH/gL e gE/gI), enquanto a maioria existe como monômeros (MADAVARAJU et al., 2020; AKKARAWONGSA et al., 2009).

Uma vez estabelecida a infecção sistêmica primária, as glicoproteínas do HVF-1 ligam-se aos receptores de superfície da célula hospedeira. A presença de quatro glicoproteínas (gB, gD, gH e gL) e seus receptores são suficientes para iniciar o processo de adesão e fusão do envelope viral à membrana da célula hospedeira. (MADAVARAJU et al., 2020; KARASNEH et al., 2011; AKKARAWONGSA et al., 2009).

## ENDOCITOSE MEDIADA POR RECEPTOR

O FHV-1 usa diferentes vias de entrada de acordo com as linhagens celulares e adaptam-se rapidamente para utilizar a via endocítica que pode ser mediada por caveolina, clatrina, dependente de pH, dependente de dinamina, variando de acordo com o tipo de célula a ser infectada (SYNOWIEC et al., 2023; PRAENA et al., 2020; RAHN et al., 2011; HASEBE et al., 2009).

Durante o processo de entrada, o FHV-1 geralmente utiliza proteoglicanos heparan sulfato para se ligarem à célula hospedeira, servindo assim como moléculas de adesão. A glicoproteína C (gC) permite ou aumenta a interação do vírus com o receptor e a glicoproteína D (gD) medeia a ligação dos FHV-1, interagindo com o receptor de entrada da célula alvo. Durante o processo de internalização os HSV-1 são transportados para os endossomos iniciais da célula hospedeira. O pH endossomal levemente ácido (6,2 a 6,4) induz mudanças conformacionais favoráveis à fusão da maioria das glicoproteínas virais. Porém, o pH não tem efeito detectável sobre gD, mas também não se constitui como uma barreira para sua ligação aos receptores da célula hospedeira, o que é de suma importância para sua ativação. No entanto, na ausência de receptores do hospedeiro, gB e gH-gL, podem ser dependentes do pH endossomal para as mudanças conformacionais. Em suma, é provável que o gD ativado por sua ligação ao receptor e gB, gH/gL ativados

pelo pH associem-se para formar um complexo que leva à fusão do envelope viral com a vesícula do hospedeiro e libera o nucleocapsídeo e o tegumento no citoplasma da célula hospedeira. Curiosamente, além da ativação, uma queda no pH também pode servir como uma via alternativa para o vírus escapar da rota endocítica antes de atingir o lisossomo. Como os herpesvírus utilizam várias rotas de internalização diferentes, as proteínas envolvidas no processo são importantes alvos para novos medicamentos (SYNOWIEC et al., 2023; MADAVARAJU et al., 2020; O'DONNELL, 2008; SHUKLA, 2001; LAQUERRE et al., 1998).

## MicroRNAs (miRNAs)

Os miRNAs são importantes reguladores nas células do hospedeiro, pois estão envolvidos nos processos de replicação dos vírus. Além disso, muitos miRNAs estão ligados à regulação da produção de IFN-I que é peça fundamental na relação vírus-hospedeiro (HALDIPUR et al., 2018; FORSTER et al., 2015; ZHANG et al., 2014; PAPADOPOULOU et al., 2011). Em geral, a infecção por vírus pode alterar o perfil de expressão dos miRNAs do hospedeiro, indicando que eles estão direta ou indiretamente envolvidos na modulação da replicação viral. Além disso, os vírus podem desenvolver seus próprios sistemas de miRNAs para manter um ambiente propício à infecção, proliferação ou latência (ZHANG et al., 2020).

Por outro lado, hospedeiro pode ativar vários mecanismos de defesa para resistir à invasão, regulando positivamente a expressão de miRNAs celulares com função antivirais para inibir a replicação do vírus (TIAN et al., 2018).

Devido à complexa interação entre vírus e miRNAs celulares, não existe uma correlação absoluta entre o nível de expressão dos miRNAs e seu efeito antiviral. Dessa forma, o desenvolvimento de um novo antiviral voltado para o eixo de miRNAs que iniba a replicação do HVF-1 poderia ser uma estratégia terapêutica interessante (ZHANG et al., 2020).

## AUToFAGIA

Dependendo do vírus e da célula hospedeira, as respostas mediadas pela autofagia podem ter efeitos diferentes sobre o resultado das infecções virais. Como parte integrante do sistema imunológico, a autofagia está envolvida na detecção e defesa antiviral. Portanto, não é de surpreender que os vírus tentem desenvolver mecanismos para subverter a resposta autofágica a fim de evadir da captura e degradação lisossomal (FERRARA et al., 2023; CHIRAMEL et al., 2013).

Uma das primeiras proteínas dos vírus da família Herpesviridae que foi relacionada ao processo é a ICP34.5 que se liga ao principal regulador da autofagia (Beclin-1) produzindo uma inibição. Os vírus sem o gene da ICP34.5 desencadeia a autofagia ativando o fator de

iniciação de tradução 2-quinase 2 (eIF2AK2) / proteína quinase RNA ativada (PKR). Nesse caso então, a autofagia afeta negativamente a infecção por viral, aumentando apresentação de antígeno ou reduzindo a replicação viral. No entanto, alguns estudos mostram que em outros tipos celulares a infecção induz transitoriamente a autofagia que nesse caso desempenha um papel na promoção da infecção viral (YIN et al., 2019, SIRACUSANO et al., 2016). No caso do FeHV-1 a indução do processo autofágico em células infectadas levando ao aumento na replicação viral é dependente também da carga viral e do tempo de infecção (FERRARA et al., 2023).

Acredita-se que esse aumento na quantidade de autofagossomos ou vesículas autofágicas em células infectadas pode ser devido ao aumento na sua formação ou no seu acúmulo consequente a um bloqueio na maturação ou degradação. Porém, para entender a razão desse aumento é importante estudar o impacto da infecção viral na atividade autofágica ou fluxo autofágico, que é definido como a medição do equilíbrio entre a taxa de formação e degradação dos autofagossomos (FERRARA et al., 2023; YIN et al., 2019).

Portanto, a relação entre os vírus e a autofagia é complexa. Os mecanismos de autofagia são usados por alguns vírus para acelerar a infecção, por outro lado em diferentes tipos de células pode ter um efeito antiviral através de seu papel na imunidade inata. Sendo assim, a autofagia pode ter essas duas funções, sendo necessários métodos específicos para diferenciar o tipo de resposta o que levaria desenvolvimento de novas estratégias para controlar infecções virais, e fornecer um caminho para o desenvolvimento de medicamentos antivirais no futuro (FERRARA et al., 2023; YIN et al., 2019).

## CONCLUSÃO

Embora importantes passos tenham sido dados em direção à melhor compreensão dos mecanismos moleculares da infecção por HVF-1, muito ainda precisa ser feito para preencher as lacunas da intrincada rede que compõe a relação vírus-hospedeiro. Só assim novas possíveis estratégias terapêuticas poderão ser traçadas a fim de que o HVF-1 deixe de ser o grande vilão dos felinos.

## REFERÊNCIAS:

AKKARAWONGSA, R., POCARO, N. E., CASE, G., KOLB, A. W., BRANDT, C. R. (2009). Multiple peptides homologous to herpes simplex virus type 1 glycoprotein B inhibit viral infection. *Antimicrob. Agents Chemother.* 53, 987–996. <https://doi.org/10.1128/AAC.00793-08>

CHIRAMEL AI, BRADY NR, BARTENSCHLAGER R. Divergent roles of autophagy in vírus infection. *Cells.* (2013) 2:83–104. doi: 10.3390/cells2010083

FERRARA, G; SGADARI, M; LONGOBARDI, C; IOVANE, G; PAGNINI, U; MONTAGNARO, S. AUTOPHAGY UP-REGULATION UPON FEHV-1 INFECTION ON PERMISSIVE CELLS. *Frontiers in Veterinary Science.* Volume 10. 2023. DOI=10.3389/fvets.2023.1174681. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fvets.2023.1174681>.

FORSTER, S.C., TATE, M.D., HERTZOG, P.J., 2015. MicroRNA as type I interferon-regulated transcripts and modulators of the innate immune response. *Front. Immunol.* 6, 334.

GADSDEN BJ, MAES RK, WISE AG, KIUPEL M, LANGOHR IM. 2012. Fatal Canid herpesvirus 1 infection in an adult dog. *J Vet Diagn Invest* 24:604–607. <https://doi.org/10.1177/1040638712440994>;

GATHERER D, DEPLEDGE DP, HARTLEY CA, SZPARA ML, VAZ PK, BENKŐ M, BRANDT CR, BRYANT NA, DASTJERDI A, DOSZPOLY A, GOMPELS UA, INOUE N, JAROSINSKI KW, KAUL R, LACOSTE V, NORBERG P, ORIGGI FC, ORTON RJ, PELLETT PE, SCHMID DS, SPATZ SJ, STEWART JP, TRIMPERT J, WALTZEK TB, DAVISON AJ. 2021. ICTV virus taxonomy profile: herpesviridae 2021. *J Gen Virol* 102:10. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001673>

HALDIPUR, B., BHUKYA, P.L., ARANKALLE, V., LOLE, K., 2018. Positive regulation of hepatitis e virus replication by MicroRNA-122. *J. Virol.* 92.

HASEBE R, SASAKI M, SAWA H, WADA R, UMEMURA T, KIMURA T. 2009. Infectious entry of equine herpesvirus-1 into host cells through different endocytic pathways. *Virology* 393:198–209. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2009.07.032>;

JONES C. 2003. Herpes simplex virus type 1 and bovine herpesvirus 1 latency. *Clin Microbiol Rev* 16:79–95. <https://doi.org/10.1128/CMR.16.1.79-95.2003>;

KARASNEH, G. A., AND SHUKLA, D. (2011). Herpes simplex virus infects most cell types in vitro: Clues to its success. *Virol. J.* 8:481. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-8-48>

LAQUERRE S, ARGNANI R, ANDERSON DB, ZUCCHINI S, MANSERVIGI R, GLORIOSO JC. 1998. Heparan sulfate proteoglycan binding by herpes simplex virus type 1 glycoproteins B and C, which differ in their contributions to virus attachment, penetration, and cell-to-cell spread. *J Virol* 72:6119–6130. <https://doi.org/10.1128/JVI.72.7.6119-6130.1998>

MADAVARAJU K, KOGANTI R, VOLETY I, YADAVALLI T, SHUKLA D. Herpes Simplex Virus Cell Entry Mechanisms: An Update. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021 Jan 18;10:617578. doi: 10.3389/fcimb.2020.617578. PMID: 33537244; PMCID: PMC7848091.

MARINO ME, MIRONOVICH MA, INECK NE, CITINO SB, EMERSON JA, MAGGS DJ, COGHILL LM, DUBOVI EJ, TURNER RC, CARTER RT, LEWIN AC. 2021. Full viral genome sequencing and phylogenomic analysis of feline herpesvirus type 1 (FHV-1) in Cheetahs (*Acinonyx Jubatus*). *Viruses* 13:2307. <https://doi.org/10.3390/v13112307>.

NASISSE MP. 1990. Feline herpesvirus ocular disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 20:667–680. [https://doi.org/10.1016/s0195-5616\(90\)50056-x](https://doi.org/10.1016/s0195-5616(90)50056-x)

O'DONNELL CD, SHUKLA D. 2008. The importance of heparan sulfate in herpesvirus infection. *Virol Sin* 23:383–393. <https://doi.org/10.1007/s12250-008-2992-1>

PAPADOPOULOU, A.S., DOOLEY, J., LINTERMAN, M.A., PIERSON, W., UCAR, O., KYEWSKI, B., PRAENA B, BELLO-MORALES R, LÓPEZ-GUERRERO JA. 2020. Hsv-1 Endocytic entry into a human Oligodendrocytic cell line is mediated by Clathrin and Dynamin but not Caveolin. *Viruses* 12:734. <https://doi.org/10.3390/v12070734>

RAHN E, PETERMANN P, HSU M-J, RIXON FJ, KNEBEL-MÖRSDORF D. 2011. Entry pathways of herpes simplex virus type 1 into human keratinocytes are dynamin- and cholesterol-dependent. *PLoS One* 6:e25464. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025464>;

REED SM, TORIBIO RE. 2004. Equine herpesvirus 1 and 4. *Vet Clin North Am Equine Pract* 20:631–642. <https://doi.org/10.1016/j.cveq.2004.09.001>;

SHUKLA D, SPEAR PG. 2001. Herpesviruses and heparan sulfate: an intimate relationship in aid of viral entry. *J Clin Invest* 108:503–510. <https://doi.org/10.1172/JCI13799>

SIRACUSANO, G.; VENUTI, A.; LOMBARDO, D.; MASTINO, A.; ESCLATINE, A.; SCIORTINO, M.T. Early activation of MyD88-mediated autophagy sustains HSV-1 replication in human monocytic THP-1 cells. *Sci. Rep.* 2016, 6, 31302

SUN H, LI Y, JIAO W, LIU C, LIU X, WANG H, HUA F, DONG J, FAN S, YU Z, GAO Y, XIA X. 2014. Isolation and identification of feline herpesvirus type 1 from a South China tiger in China. *Viruses* 6:1004–1014.

SYNOWIEC, A; DĄBROWSKA, A; PACHOTA, M; BAUCHE, M; OWCZAREK, K; NIŻAŃSKI, W; PYRC, K. FELINE HERPESVIRUS 1 (FHV-1) ENTERS THE CELL BY RECEPTOR-MEDIATED ENDOCYTOSIS. *Journal of Virology*. 97(8):e0068123. 2023 Aug 31. doi: 10.1128/jvi.00681-23. Epub 2023 Jul 26. PMID: 37493545. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37493545/>.

TIAN, J., LIU, Y., LIU, X., SUN, X., ZHANG, J., QU, L., 2018. Feline herpesvirus 1 US3 blocks the type I interferon signal pathway by targeting interferon regulatory factor 3 dimerization in a kinase-independent manner. *J. Virol.* 92.

YIN HC, SHAO SL, JIANG XJ, XIE PY, SUN WS, YU TF. Interactions between Autophagy and DNA Viruses. *Viruses*. 2019 Aug 23;11(9):776. doi: 10.3390/v11090776. PMID: 31450758; PMCID: PMC6784137.

ZHANG J, LI Z, HUANG J, CHEN S, YIN H, TIAN J, QU L. miR-101 inhibits feline herpesvirus 1 replication by targeting cellular suppressor of cytokine signaling 5 (SOCS5). *Vet Microbiol.* 2020 Jun;245:108707. doi: 10.1016/j.vetmic.2020.108707. Epub 2020 Apr 29. PMID: 32456815.

ZHANG, Q., GUO, X.K., GAO, L., HUANG, C., LI, N., JIA, X., LIU, W., FENG, W.H., 2014. MicroRNA-23 inhibits PRRSV replication by directly targeting PRRSV RNA and possibly by upregulating type I interferons. *Virology* 450–451, 182–195.