

Introdução

A COVID-19 é caracterizada por um estado imunoinflamatório desregulado que direciona aos quadros graves da doença. Esse agravamento é marcado por lesão pulmonar com ocorrência de síndrome respiratória aguda grave (SARS), coagulopatia, eventos trombóticos e disfunção de múltiplos órgãos. Além disso, a tempestade de citocinas é um evento comum, sendo a produção de mediadores inflamatórios como IL-1 β , CCL2, IL-6 e TNF, frequente. Nesse contexto, o fator de ativação plaquetária (PAF) emerge, atuando via ligação ao seu receptor PAFR, na indução de eventos como a ativação e agregação plaquetária, no aumento da permeabilidade vascular e transmigração leucocitária, na produção de espécies reativas de oxigênio e citocinas pró-inflamatórias e broncoconstrição. Diante do exposto, este projeto visou à compreensão do envolvimento do PAF, via ativação PAFR, na SARS induzida por coronavírus murino (MHV).

Métodos

Foram utilizados camundongos WT (C57BL6) e PAFR KO, com idades entre 6 e 8 semanas, aprovados sob CEUA nº 248/2020. Foram analisados, diariamente, o peso, letalidade e score clínico. Para avaliar o papel do PAFR na SARS, a infecção seguiu o estabelecido na padronização do modelo, sendo a eutanásia dos animais realizada no pico pulmonar (4dpi). Para tanto, animais PAFR KO e seus respectivos controles WT foram infectados via intranasal com 30 μ l de 10² do inóculo de MHV-3 onde os controles receberam somente salina. Foram avaliados: a perda de peso, carga viral, citocinas e quimiocinas inflamatórias, atividade da mieloperoxidase (MPO) e da N-acetilglicosamina (NAG), níveis de ALT (alanina aminotransferase) e dano tecidual por H&E.

Resultados

A infecção pelo MHV induziu perda de peso corporal e letalidade nos animais WT, no entanto, não houve diferença significativa entre os nocautes infectados. Em contrapartida, diferença estatística foi verificada para o score clínico, que se apresentou mais elevado para PAFR KO comparado aos WT. Adicionalmente, animais PAFR KO infectados apresentaram níveis mais elevados de MPO, NAG e ALT quando comparados aos WT. A infecção induziu produção aumentada de IL-6, IFN- γ e TNF no pulmão em camundongos WT e PAFR KO em relação aos mocks, sendo este, ainda mais expressivo nos nocautes. Não houve diferença estatística quanto a carga viral tanto em pulmão quanto em fígado entre os KO e camundongos WT. Por fim, o dano tecidual nos PAFR KO infectados foi aumentado sendo caracterizado por áreas mais difusas de lesão do parênquima associado a maior infiltrado celular, com regiões de necrose e

formação de trombos. No fígado, verificou-se pequenas áreas de necrose e presença de infiltrado celular no tecido nos camundongos nocautes em comparação aos WT.

Conclusão

A ativação do PAFR durante a infecção pelo MHV parece contribuir para o desencadeamento de uma resposta imune inadequada, agravando o quadro clínico dos animais. Estudos complementares são necessários para compreensão dos mecanismos envolvidos.