

TRATAMENTO COM SELUMETINIB DE CAMUNDONGOS C57BL/6 IFNAR1^{-/-} INFECTADOS COM YFV SELVAGEM

CRUZ A.L.C.^{1*}, ARIAS N. E. C.¹, PESSOA N. L.^{1,2}, PAIVA E. ¹, COSTA T. A¹, VIEGAS S. S. F. M. ¹, GUIMARÃES A. C. D. S. ¹, MARTINS-FILHO O. A.³, TEIXEIRA-CARVALHO A.³, LABEAUD A. D.⁴, BONJARDIM C. A.¹, DRUMOND B.P.¹

¹ Laboratório de Vírus - ICB, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil

² The Vaccine and Infectious Disease Organization (VIDO), University of Saskatchewan, Canada

³ Fundação Oswaldo Cruz – Instituto René Rachou, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

⁴ Stanford University School of Medicine, Stanford, California, USA

*ana.luiza.campos.cruz@gmail.com

A febre amarela é uma doença causada pelo vírus da febre amarela (YFV) que representa um problema de saúde pública, e não possui tratamento antiviral licenciado. Pesquisas anteriores do Grupo de Transdução de Sinais mostraram que o selumetinib, um inibidor farmacológico da MEK1/2, demonstra potencial antiviral contra vários flavivírus. Este estudo teve como objetivo avaliar o potencial antiviral do selumetinib *in vivo*, contra o YFV selvagem, isolado do surto de 2018 (YFV_HS306/2018). A atividade antiviral do selumetinib foi investigada em camundongos infectados com $4,9 \times 10^3$ PFU de YFV_HS306/2018 e tratados com 50 mg/kg/dia de selumetinib. Foram avaliados os sinais clínicos, a taxa de letalidade, as cargas virais e a histopatologia dos órgãos-alvo do vírus. Os camundongos apresentaram vários sinais clínicos, desde piloereção até estado moribundo. As fêmeas tratadas tiveram sobrevivência de 60%, enquanto as não tratadas tiveram sobrevivência de 40%. Os machos tratados apresentaram 100% de letalidade, enquanto os não tratados tiveram sobrevivência de 60%. A carga viral infecciosa foi significativamente maior no pulmão e no timo ($p < 0,05$) dos machos tratados e em relação aos não tratados, e também maior no coração dos machos tratados em relação às fêmeas tratadas ($p < 0,05$). O RNA viral estava presente em todos os órgãos avaliados, sendo significativamente maior no soro dos machos tratados em relação aos não tratados ($p < 0,05$), e maior nos olhos dos machos não tratados em relação aos tratados ($p < 0,05$). Alterações histológicas foram observadas no fígado, pulmões, testículos e cérebro. Uma diferença significativa foi observada exclusivamente entre fêmeas tratadas e fêmeas não tratadas em relação ao infiltrado inflamatório nas meninges, que não estava presente nas fêmeas tratadas. Em resumo, o selumetinib não protegeu contra a morbidade e mortalidade em camundongos C57BL/6 IFNAR1^{-/-} machos e fêmeas, na dosagem utilizada e dentro do modelo de tratamento implementado.

Apoio financeiro: FAPEMIG, CAPES, CNPq e NIH.

Palavras-chave: vírus da febre amarela, selumetinib, C57BL/6 IFNAR1^{-/-}.