

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta
Dissertação será disponibilizado
somente a partir de 05/08/24.

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA
CAMPUS DE BOTUCATU**

ATUALIZAÇÕES NA NEUROPATHOGENIA DA CINOMOSE

LUANDA FERREIRA CIPRIANO

BOTUCATU, SP

2021

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA
CAMPUS DE BOTUCATU**

ATUALIZAÇÕES NA NEUROPATHOGENIA DA CINOMOSE

LUANDA FERREIRA CIPRIANO

Dissertação apresentada junto ao programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Estadual Paulista Campus de Botucatu, para obtenção de título de Mestre.

Área: Enfermidades infecciosas dos animais

Orientador: Prof. Dr. Antônio Carlos Paes

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Cipriano, Luanda Ferreira.

Atualizações na neuropatogenia da cinomose / Luanda
Ferreira Cipriano. - Botucatu, 2021

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina
Veterinária e Zootecnia

Orientador: Antônio Carlos Paes

Capes: 50502034

1. Cinomose. 2. Encefalite. 3. Desmielinização.
4. Morbillivírus.

Palavras-chave: Desmielinização; Encefalite;
Morbillivírus.

Nome da Autora: Luanda Ferreira Cipriano

Título: Atualizações na neuropatogenia da cinomose

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof. Dr. Antônio Carlos Paes

Presidente e orientador

Higiene e saúde pública/

FMVZ – UNESP - Botucatu

Prof^ª Dr^ª Noeme Sousa Rocha

Membro

Departamento de Clínica Veterinária

FMVZ – UNESP - Botucatu

Prof^ª Dr^ª Leila Sabrina Ullmann

Membro

Instituto de Biotecnologia - IBTEC

UNESP – Botucatu

Prof. Dr. Rogério Martins Amorim

Membro Suplente

Departamento de Clínica Veterinária

FMVZ – UNESP - Botucatu

Prof^ª Dr^ª Tatianna Frate Schwardt De Nardo

Membro Suplente

Departamento de Clínica Veterinária

Faculdade Qualittas

Data da defesa: 05/07/2021

Dedicatória

Aos meus pais Luiz e Yolanda, aos meus irmãos Sandro Luiz e Flavia e ao meu sobrinho Davi, pelo apoio, paciência, amor e por não medirem esforços para que eu alcance a minha vocação.

A Nossa Senhora, por tudo que tenho, tudo que sou, tudo que fiz e farei.

"Totus tuus ego sum Mariae et omnia mea tua sunt."

Agradecimentos Oficiais

Ao meu orientador, professor Dr. Antônio Carlos Paes, pela orientação, ajuda, apoio, incentivo e paciência para que eu pudesse “salvar o meu mestrado”. Sinto-me honrada e grata ao senhor pela oportunidade de ser sua orientanda na pós-graduação.

Aos professores da Pós-Graduação da Faculdade de Medicina Veterinária (FMVZ) da Unesp, que foram mestres excepcionais na arte de ensinar e conduzir. Cresci muito sendo aluna de vocês!

À banca de qualificação, professores Dr. Cassiano e Dr. Márcio pelas contribuições a este trabalho.

À banca de defesa, professores Dra. Noeme, Dra. Leila, Dr. Rogério e Dra. Tatianna pela disponibilidade em me avaliar e contribuir para o aprimoramento desta dissertação.

Ao Colegiado da Pós-Graduação em Medicina Veterinária da Unesp- Botucatu, em especial à coordenadora professora Dra. Renée e aos representantes discentes André e Lohaine, pelo apoio e acolhimento durante o mestrado.

Ao Carlos Roberto da Seção Técnica de Pós-Graduação, pela atenção e trabalho de excelência na orientação ao pós-graduando.

À professora Noeme, por ajudar na seleção e laudo das imagens de histopatologia.

Ao CNPQ, pela bolsa de mestrado que foi essencial para a minha permanência em Botucatu.

À CAPES, pela assistência financeira. O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001”

Agradecimentos pessoais

A Deus, pelo amor incondicional, cuidado e por possibilitar que tudo seja possível na minha vida.

Aos meus pais, pelo apoio, carinho, cuidado e dedicação para que este mestrado se tornasse possível.

Aos meus irmãos, pela alegria de tê-los por perto, pela parceria, amizade e apoio de sempre.

Ao meu sobrinho lindo, Davi, pela alegria e amor que ele me trouxe desde que nasceu.

Ao meu namorado, Demétrius, pela parceria, amizade e companheirismo que tornaram mais agradável esse tempo em Botucatu.

Aos meus amigos da Pós-Graduação, Ísis, Rodrigo, Ana Paula da Biotecnologia, Ana Paula da Medicina Veterinária, Arthur, Ana Carolina, Viviane, João Baqui e Raíssa que me incentivaram, me ouviram, me apoiaram e fizeram deste período de mestrado um tempo especial.

Aos meus amigos de sempre, Mariana, Érica, Roberta, Letícia, Ana Keila, Christiane e tantos outros, pela companhia da caminhada e por tornarem a minha trajetória mais bonita.

Aos residentes do setor de Moléstias Infecciosas (MI), Beatriz, Gabrielly, Marcelo, Carolina, Carmem, Thaís, Thiago e Larissa, por encaminharem os casos de cães com cinomose que vieram a óbito para a coleta de encéfalo, e por ajudarem nos procedimentos ambulatoriais.

Ao laboratório Objetiva Vet, pela confecção das lâminas de histopatologia.

*"Nada te perturbe, Nada te espante,
Tudo passa, Deus não muda,
A paciência tudo alcança;
Quem a Deus tem, Nada lhe falta:
Só Deus basta" Santa Tereza D'Avila*

"Não importa a cor do céu, quem faz o dia bonito é você!"

Autor Desconhecido

"Aliás, sabemos que todas as coisas concorrem para o bem daqueles que amam a Deus, daqueles que são os eleitos, segundo os seus desígnios." Rm 8:28

LISTA DE FIGURAS:

Figura 1: Representação da distribuição global aproximada de Morbillivirus ao longo da história.

- (a) *Morbillivirus* (azul) e Rinderpest morbillivirus (verde) são os mais antigos *Morbillivirus* que se espalharam ao longo de antigas rotas comerciais (setas vermelhas).....09
- (b) A Importação de *Morbillivirus* para o Novo Mundo e o vírus da cinomose canina (vermelho) para o Velho Mundo durante a Era da Exploração.....09
- (c) Propagação de Rinderpest morbillivirus para a África e Ásia devido ao movimento transfronteiriço de gado e estabelecimento do primeiro Morbillivirus distribuído globalmente. Descoberta da peste de ruminantes (laranja claro), peste bovina (laranja escuro) e Morbillivirus em cetáceos como as focas, respectivamente. O desenvolvimento de vacinas atenuadas contra o Morbillivirus em diferentes espécies trouxe um maior controle da doença em diversas partes do mundo.....09
- (d) A descoberta do Morbillivirus felino (roxo), um novo membro proposto do gênero na Ásia e nos Estados Unidos. Determinação da sequência do Morbillivirus de morcego (azul claro com linha tracejada) a partir de material clínico obtido no Brasil. O Morbillivirus expande o seu alcance geográfico na Ásia e África e é isolado na Turquia e na China. O ressurgimento de Morbillivirus (azul com linha vermelha) em regiões do mundo onde eram endêmicas. A detecção de Morbillivirus em cetáceos (amarelo) ocorreu em uma faixa mais ampla de mamíferos marinhos amplamente distribuídos. Após ocorrer a erradicação do Rinderpest morbillivirus, o uso da vacina em bovinos foi suspenso. O Morbillivirus permanece globalmente distribuído (NAMBULLI et al., 2016).10

Figura 2 (a): A figura mostra a partícula viral, com o envelope de lipoproteína, contendo o complexo de ribonucleoproteína, que consiste no nucleocapsídeo. No envelope, existem as proteínas M, a proteína de fusão F e a hemaglutinina (H). O RNA

polimerase viral, contém as proteínas L e P.....11

(b): As duas glicoproteínas, a proteína hemaglutinina (H) (amarela) e a proteína de fusão (F) (verde), juntamente com a grande proteína L (roxo), constituem o complexo ribonucleoproteico (RNP) (Adaptado de SATO et al. 2012 e LOOTS et al., 2017).....12

Figura 3: A cepa 5804PeH do VCC do tipo selvagem infecta células que expressam nectina-4 em humanos e em cães. Os membros dos grupos de VCC e vírus do sarampo compartilham tropismo e doenças comuns. O estudo sugere que a abundância de nectina-4 por ser um receptor de VCC, na superfície celular está relacionada à sua susceptibilidade à infecção pelo VCC. As imagens de fluorescência foram capturadas quatro dias após a infecção e sobrepostas com fases contrastantes; a nectina-4 na linha celular correspondente sombreado com IgG; anticorpo nectina-4, nectina-4-vermelho (NOYCE et al., 2013).....14

Figura 4: O CDV5804PeH de tipo selvagem infecta eficientemente células Vero que expressam a nectina-4 do cão. As células Vero caninas expressam o SLAM. As nectinas-4 das MDCK (células renais caninas) que expressam nectina-4 de cão e um plasmídeo no grupo controle, foram infectadas com a cepa de CDV5804PeH. Fase de contraste e fluorescência: As imagens foram capturadas e sobrepostas para visualizar a extensão da replicação do vírus, ocorrendo um aumento significativo no CDV5804PeH. (Adaptado de NOYCE et al., 2013).....15

Figura 5: Os sistemas do prosencéfalo envolvidos no controle autônomo. O córtex cingulado anterior, amígdala e hipotálamo são os principais centros de controle do prosencéfalo (GIBBONS, 2019).....20

Figura 6: Reconstrução da superfície do cérebro canino. A localização do giro proreano, sulco coronal (vermelho) e sulco ansate (azul) é indicado na vista dorsal. (B) Vistas lateral e medial do branco inflado, com sulcos e giros marcados. As estruturas cinza escuro são os sulcos e as regiões cinza claro são os giros. Nas superfícies rotuladas, os sulcos são coloridos em cores menos saturadas e os giros em cores saturadas (DATTA et al., 2012).....22

Figura 7: Esquema resumido do Sistema Nervoso Periférico, mostrando a integração de seus componentes com o SNC (JORTNER, 2010).
.....24

Figura 8: A ilustração representa o VCC se disseminando dentro do SNC. A seção transversal do cerebelo indicada por setas azuis mostra a disseminação viral por meio de células meníngeas infectadas. Os círculos pretos mostram a disseminação viral via leucócitos infectados e células endoteliais. As setas amarelas apontam a disseminação viral via células epiteliais do plexo coróide infectadas e as setas vermelhas se referem à propagação viral via células ependimárias infectadas (BEINEKE et al., 2009).....25

Figura 9: Representação da patogenia das lesões crônicas na leucoencefalite desmielinizante, após a infecção pelo VCC. A ilustração mostra a diminuição ou ausência da expressão viral e um aumento do influxo de células CD8 +, CD4 + e B na região perivascular. Além disso, as células cerebrais periféricas mostram um aumento de MHC de classe II e uma regulação positiva moderada a grave de IL-6, IL-8-, IL-12 e TNF-a (BEINEKE et al., 2009).....29

Figura 10: Alterações anatomopatológicas características dos diferentes subtipos de leucoencefalite causadas pelo VCC. Coloração: azul-cresil rápido Luxol. Barras de escala = 200 mm (ULRICH et al., 2014).....42

- a) O cerebelo dos cães não infectados, sem alterações histológicas.....42
- b) O cerebelo de cães afetados por leucoencefalite aguda por VCC. A figura apresenta alterações em astrócitos e microgliose focal (seta) e ocasionalmente poucas bainhas de mielina vacuoladas (ULRICH et al., 2014).....42
- c) O cerebelo de cães afetados por VCC na fase subaguda, apresentando leucoencefalite com desmielinização, mas sem inflamação. A substância branca está desmielinizada focalmente (asterisco) combinada com astro e microgliose (seta) (ULRICH et al., 2014).....42
- d) O cerebelo de cães afetados por leucoencefalite crônica por VCC com desmielinização e com inflamação apresentou substância branca desmielinizada focalmente (asterisco), combinada com astro- e microgliose (seta), bem como infiltrados inflamatórios perivascularares (ponta de seta) (ULRICH et al., 2014).....42

- Figura 11:** Fotomicrografias do cérebro de cães com cinomose. Coloração: Hematoxilina e Eosina (DE NARDO et al., 2020).....44
- a) A área de desmielinização na substância branca adjacente ao quarto ventrículo (*, bar = 200 μ m) DE NARDO et al., 2020).....44
- b) Presença de numerosas inclusões acidofílicas pleomórficas no citoplasma de astrócitos reativos (setas, barra = 20 μ m) DE NARDO et al., 2020).....44
- c) Área de necrose liquefativa rica em células Gitter (células fagocíticas derivadas de monócitos da circulação sanguínea, e em menor parte da micróglia residente) (setas, barra = 20 μ m) DE NARDO et al., 2020).....44

d) Manguitos perivasculares e hiperemia vascular em no neurópilo (setas, barra = 50 μ m) DE NARDO et al., 2020).....	44
--	----

Figura 12: A figura mostra a apresentação histológica da substância branca cerebelar de cães do grupo controle e com cães com cinomose. Coloração: hematoxilina e eosina (HE) A – A ' ' ') e violeta azul-cresil rápido de luxol

(LFB / KEV) (B – B ' ').....	45
-------------------------------	----

Grupo 1: O animal do grupo controle apresenta a substância branca intacta.....

.....	45
-------	----

Grupo 2: Lesão aguda com hiper celularidade e vacuolização.

(A ' , B ').....	45
-------------------	----

Grupo3: Lesão desmielinizada subaguda com hiper celularidade, astrócitos gemistocíticos (seta), células gitter (cabeça de seta) e a coloração LFB / KEV intralesional

diminuída.....	45
----------------	----

Grupo 4: Lesão subaguda a crônica com cuffs perivasculares marcados, astrócitos gemistocíticos (setas) e desmielinização da substância branca. Asterisco: vaso sanguíneo (A – A ' ' ' ') Barra de escala = 50 μ m. (B – B ' ' ' '), barra de escala = 200 μ m.

(KLEMENS et al., 2019).....	45
-----------------------------	----

Figura 13: O fragmento do lobo parietal direito de um cão, macho, SRD, adulto. A seta azul aponta um

infiltrado de células inflamatórias mononucleares, sugestivas de linfócitos, na região encefálica.....	45
--	----

Figura 14: Imagem de um cão, macho, SRD, adulto. O fragmento do lobo parietal esquerdo mostra perda de substância branca, neurônios vermelhos por isquemia e degeneração neuronal. (Paciente do setor MI, FMVZ-Unesp, Botucatu, 2021).....

.....	46
-------	----

Figura 15: Imagem de um cão, macho, SRD, adulto. O fragmento do lobo parietal esquerdo apresentando

astrócitos em desmielinização intensa e infiltrado linfocitário no lobo parietal. Coloração H.E. (Paciente do setor MI, FMVZ-Unesp, Botucatu, 2021). (Arquivo pessoal, 2021).....47

Figura 16: Imagem de um cão, macho, SRD, adulto. O fragmento do lobo parietal esquerdo apresenta infiltrado linfocitário de células mononucleares dentro do vaso, lesão neuronal por hipóxia (neurônio vermelho). Coloração H.E. (Paciente do setor MI, FMVZ-Unesp, Botucatu, 2021).....47

Figura 16: Imagem de um cão, macho, raça SRD, adulto. A figura mostra o Tálamo/ córtex temporal com vacúolos devido a perda de mielina na substância branca e intenso infiltrado linfocitário. Presença de vacúolos e infiltrado inflamatório. Coloração HE. (Arquivo pessoal, 2021).....47

Figura 17: Alterações patológicas no cérebro de um paciente com esclerose múltipla (EM) secundária progressiva. As lesões desmielinizadas focais estão presentes na substância branca (A). Há extensa desmielinização subapical cortical. (B). Em contraste com o padrão normal de mielina no córtex cerebral, como mostrado em C, a perda completa de mielina nas lesões subpiais (D) Placas desmielinizadas na substância branca podem aparecer como lesões desmielinizantes com uma baixa densidade de bainhas finas de mielina, visível por imunocitoquímica para proteínas de mielina ou como placas de sombra remielinizadas (G e H) (LASSMANN, 2018).....49

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: A epidemia generalizada de sarampo nas Américas precedeu as primeiras epizootias de cinomose entre os séculos XVI a XVII.....	06
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS

- BHE** - Barreira Hematoencefálica
- BHM** - Barreira Hemato-Meningea
- DRC**- Doença Renal Crônica
- EUA** - Estados Unidos
- TNF** - Fator de Necrose Tumoral
- EM**- Esclerose Múltipla
- F** - Proteína de fusão
- FAT**- Teste de Anticorpo Fluorescente Direto
- FMVZ**- Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia
- GFAP**- Proteína Ácida Fibrilar Glial
- GME**- Meningoencefalite Granulomatosa
- H** - Proteína Hemaglutinina de Fixação
- HE** - Hematoxilina e Eosina
- IFD** -Imunofluorescência Direta
- IL** - Interleucina
- LFB / KEV**- Violeta Azul-Cresil e Rápido de Luxol
- M** - Proteína de Matriz
- MI**- Moléstias Infecciosas
- MVFE** - *Morbillivirus felino*
- MDCK** - Células Renais Caninas
- MHC-II**- Complexo Principal de Histocompatibilidade de Classe II
- NAD**- Dinucleótido de Nicotinamida e Adenina
- NP**- Núcleo Capsídeo
- OIE** - Organização Mundial da Saúde Animal
- OMS** - Organização Mundial de Saúde
- RABV** - Vírus da raiva
- RIT**- Teste imunohistoquímico
- RNAms** -RNA mensageiros
- RPV** – Rinderpest
- SLAM** - Molécula de Ativação de Linfócitos de Sinalização

SARM1- Sterile Alpha and TIR Motif-containing 1

SNC - Sistema Nervoso Central

SNP - Sistema Nervoso Periférico

VCC - Vírus da Cinomose Canina

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	2
2.1 Epidemiologia.....	2
2.2 Etiopatogenia.....	10
2.3 SLAM: O receptor do <i>Morbillivirus</i> e os mecanismos de entrada do vírus na célula do hospedeiro.....	12
2.3 Anatomia do sistema nervoso do cão.....	18
2.4.1 Neurônios	18
2.4.2 Sistema Nervoso Autônomo.....	19
2.4.3 Sistema Nervoso Central.....	20
2.4.4 Sistema Nervoso Periférico.....	23
3. Neuropatogenia da cinomose.....	24
3.1 Os mecanismos de neuroinvasão do VCC.....	24
3.2 Estágio agudo da infecção neurológica da cinomose.....	26
3.3 Estágio crônico da infecção neurológica da cinomose.....	28
3.4 Os mecanismos de defesa imunológica no SNC na neuroinvasão pelo VCC.....	30
3.5 Encefalite causada pelo <i>Morbillivirus</i> na cinomose.....	31
3.6 A função imunológica das células da microglia e dos oligodendrocitos, na encefalite pelo VCC.....	35
3.7 Manifestações neurológicas causadas pela cinomose.....	36
3.8 Síndromes neurológicas decorrentes do VCC.....	37
3.9 Encefalite do cão idoso.....	37
3.10 Alterações histopatológicas do Sistema Nervoso Central de cães com encefalite por cinomose.....	40
3.11 Alterações histopatológicas do Sistema Nervoso Central de doenças com mecanismos de desmielinização semelhantes à cinomose.....	48

3.12	Diagnóstico.....	50
3.13	Diagnóstico laboratorial.....	51
3.13	Diagnóstico diferencial.....	52
3.13	Diagnóstico diferencial entre raiva canina e cinomose.....	53
4	OBJETIVOS.....	56
5	MATERIAL E MÉTODOS.....	56
5.1	Revisão Sistemática.....	57
5.2	Critérios de inclusão.....	57
5.3	Critérios de exclusão.....	57
5.4	Análise histopatológica.....	58
6	CONCLUSÕES.....	59
	REFERÊNCIAS.....	60
	ANEXOS.....	66
	Anexo 1- Atestado de aprovação do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal - CONCEA.....	73

Cipriano, L. F. **Atualizações na neuropatogenia da cinomose**. Botucatu, 2021. 84 p. Dissertação (mestrado) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP).

RESUMO: O objetivo deste estudo foi revisar a neuropatogenia causada pelo *Morbillivirus* em cães, através de revisão de literatura sistemática com ênfase na fisiopatogenia da cinomose. Foram analisadas amostras de encéfalos de cães com diagnóstico de cinomose que vieram a óbito, com base em análise histopatológica das lesões. A cinomose é uma doença multissistêmica grave, altamente contagiosa, com altas taxas de morbidade e mortalidade. É necessário um estudo completo da neuropatogenia da cinomose, abrangendo a etiopagenia e as complicações neurológicas da doença para elucidar detalhadamente as consequências dessa infecção, como as lesões desmielinizantes multifocais crônicas. Nessas patologias, os nucleocapsídeos virais por não utilizarem envelopamento em partículas virais para a sua multiplicação, são transmitidos para as células nervosas através de receptores, principalmente os astrócitos. A fusão célula a célula depende da nectina-4, presente nas cepas desmielinizantes do vírus da cinomose (VCC). Algumas pesquisas mostram que o vírus da cinomose acomete o SNC, mesmo que a infecção não tenha gerado alterações neurológicas. Os mecanismos de invasão e disseminação cerebral do *Morbillivirus* ainda não são totalmente conhecidos. A análise das alterações neuropatológicas causadas pela presença do VCC pode auxiliar estudos de novos tratamentos que visam à recuperação de sinais neurológicos de cães acometidos pela cinomose, que resultam nas principais causas de óbitos.

Palavras chaves: Desmielinização, *Morbillivirus*, Encefalite.

Cipriano, L. F. **Updates on the neuropathogenesis of canine distemper disease.** Botucatu, 2021. 84 p. Dissertation (Master) - School of Veterinary Medicine and Animal Science, Botucatu Campus, Sao Paulo State University (UNESP).

ABSTRACT: The aim of this study was to review the neuropathogenesis caused by *Morbillivirus* in dogs through systematic literature review with emphasis on the pathophysiology of canine distemper. Encephalic samples from dogs diagnosed with canine distemper that died were analyzed based on histopathological analysis of the lesions. Canine distemper is a severe, highly contagious, multisystemic disease with high morbidity and mortality rates. A complete study of the neuropathogenesis of canine distemper, covering the etiopathogenesis and neurological complications of the disease is necessary to elucidate in detail the consequences of this infection in the Central Nervous System (CNS), such as chronic multifocal demyelinating lesions. In these pathologies, the viral nucleocapsids by they do not use envelopment in viral particles for their multiplication, they are transmitted to the nerve cells through receptors, mainly the astrocytes. Cell-to-cell fusion depends on nectin-4, which is present in demyelinating strains of cynomatomosis virus (DCV). Some research shows that the distemper virus affects the CNS, even if the infection has not generated neurological changes. The mechanisms of brain invasion and dissemination of *Morbillivirus* are not yet fully known. The analysis of neuropathological changes caused by the presence of CCV to support studies of new treatments aimed at the recovery of neurological signs in dogs affected by canine distemper, which results in the main causes of death.

Key words: Demyelination, *Morbillivirus*, Encephalitis.

Preâmbulo

Esta dissertação de mestrado foi elaborada a partir da compreensão acerca da necessidade de novas pesquisas sobre a neuropatogenicidade da cinomose.

Ao ocorrer à entrada do vírus no SNC, com comprometimento da substância cinzenta e posteriormente da substância branca, as células da microglia alteram mecanismos de nutrição, sustentação e defesa cerebral. O estudo da neuropatogenicidade da cinomose pode auxiliar a desvendar as principais consequências da neuroinflamação e os mecanismos imunológicos microgliais que participam do agravamento das lesões encefálicas.

Atualmente os tratamentos para a encefalite causada pela cinomose estão em estudos e até o momento, existem poucas opções viáveis que possam intervir nos processos imunopatológicos neurais que acometem os cães. Em muitos casos o avanço da fase neurológica, causa comprometimentos irreversíveis, levando o paciente ao óbito ou a opção pela eutanásia.

Por isso, são necessários novos estudos acerca da neuropatogenicidade dessa doença, de alta morbidade e mortalidade. A deficiência nos programas de profilaxia, ausência de protocolos vacinais, protocolos vacinais incompletos, desconhecimentos sobre cuidados com os cães, falhas nas medidas de posse responsável, inexistência de programas governamentais de controle de cães errantes, são fatores que levam à permanência dessa doença, tornando um cão contaminado, fonte de infecção para outros cães.

Foram realizadas coletas de cérebros de cães atendidos pelo serviço de Moléstias Infecciosas (MI) do Hospital Veterinário da Unesp, com diagnóstico de cinomose, que vieram a óbito, em decorrência de um mal prognóstico. O material foi processado em laboratório de patologia e realizou-se a análise histopatológica das lesões com a finalidade de ilustrar essa dissertação. Foram identificadas algumas lesões decorrentes do quadro de encefalite associado à desmielinização, devido a progressão da doença.

Vários artigos científicos foram compilados para a elaboração dessa revisão de literatura, com o objetivo de trazer informações atuais presentes na literatura, a fim de fornecer um estudo atualizado em anatomopatogenicidade da cinomose.

Este estudo é significativamente importantes para o conhecimento da doença e para ser utilizado em pesquisas sobre outras doenças do SNC que acometem seres humanos, como Alzheimer, esclerose múltipla, esclerose amiotrófica lateral, leucodistrofias, deficiência de enzimas lisossomais, epilepsia, malformações corticais (lissencefalia e polimicrogiria), demência, lesões focais, doença de Parkinson, encefalite autoimune, paralisia microglial, encefalomielite desmielinizante aguda, neuromielite óptica, entre outras.

Na esclerose múltipla (EM) não existe um modelo que permita uma visão geral da doença, por isso é necessário utilizar uma variedade de modelos. A cinomose é um modelo “in vivo” que pode ser utilizada não somente para entender a neuropatogenia da EM, mas também para instituir tratamentos que visam o reparo nas lesões, remielinização e interrupção da neurodegeneração, evitando assim à progressão da doença.

Alguns estudos mostraram que os surtos de doenças causadas pelo *Morbillivirus* podem ocorrer em um mesmo período de tempo, tornando animais contaminados, reservatórios da doença e agentes de transmissão intraespécies e interespécies.

O *Morbillivirus* possui RNA de fita simples, sentido negativo e não possui a enzima transcriptase reversa, não sendo, portanto um retrovírus. A infecção sistêmica pelo *Morbillivirus* pode ser encontrada em canídeos selvagens, procionídeos como guaxinins, kinkajous, ursos, mustelídeos, hienas, grandes felinos, felinos domésticos, cetáceos, primatas não humanos e humanos.

A grande capacidade do *Morbillivirus* de transpor barreiras entre as espécies se deve a mutações na proteína H do envelope lipoprotéico, tornando-o um vírus pantrópico. Surtos de doenças causadas pelo *Morbillivirus* foram registrados em diferentes espécies em um mesmo período de tempo, pois além da alta virulência, os animais contaminados são reservatórios da doença e agentes de transmissão intraespécies e interespécies. Esta característica do *Morbillivirus* dificulta a erradicação das infecções do VCC (vírus da cinomose), embora existam vacinas para algumas espécies acometidas.

O estudo das interações do *Morbillivirus* com as diferentes espécies leva-nos a discutir os conceitos de 'One World One Health', 'One Medicine' e 'One Health', ao se correlacionar com os riscos para a saúde humana e animal que o *Morbillivirus*

representa. O trabalho de vigilância epidemiológica do VCC é significativamente importante por se tratar de uma doença infecciosa emergente que representa uma ameaça a saúde de seres humanos e animais. Alguns estudos apontam que o vírus do sarampo é derivado do vírus da cinomose ou do vírus da peste bovina.

A promoção da saúde depende do empenho de órgãos nacionais e internacionais, através de práticas político-econômicas, investimento em ciência e cuidado com o ecossistema, evitando prejuízos na relação entre os hospedeiros, agentes patogênicos e o ambiente. A disseminação e multiplicação desse vírus podem causar efeitos catastróficos mundiais.

Esta dissertação é composta por lista de figuras que ilustram didaticamente a estrutura viral, esquemas que ilustram os mecanismos patológicos utilizados pelo *Morbillivirus* para infectar o hospedeiro, estruturas cerebrais, fotomicrografias com a descrição das lesões. Além disso, a presente revisão de literatura aborda a epidemiologia, etiopatogenia, neuropatogenia, mecanismos de neuroinvasão, alterações histológicas, diagnóstico clínico, laboratorial, material e métodos, conclusão e referências.

1 INTRODUÇÃO

A cinomose é causada por um patógeno multi-hospedeiro, *Morbillivirus* da família *Paramyxoviridae*, responsável por causar imunossupressão grave e doença neurológica associada à desmielinização (ANDERSON et al., 2012; LIU et al., 2016). Em torno de 30% de cães infectados pelo *Morbillivirus* desenvolvem síndromes neurológicas após uma a seis semanas do início dos sinais clínicos. Os filhotes de 3 a 6 meses podem desenvolver poliencefalopatias com disfunções no proencéfalo (GREEN et al., 2020).

O VCC (vírus da cinomose) é um vírus de RNA de fita simples, não segmentado e envelopado, da família *Paramyxoviridae*, gênero *Morbillivirus*, mesmo gênero do sarampo humano (VANDEVELDE & ZURBRIGGEN, 2005). Os *Morbillivirus* já causaram epidemias em várias espécies, uma vez que essas doenças possuem características semelhantes com sinais cuja gravidade varia de manifestações subclínicas até degeneração cerebral crônica, podendo levar o animal a óbito (UHL et al., 2019).

Os *Morbillivirus* podem causar doenças neurológicas agudas e progressivas acometendo a substância cinzenta e a substância branca. Esses sinais incluem convulsões parciais ou generalizadas, mioclonia, paresia, paralisia, déficits proprioceptivos, movimentos circulares, mudanças comportamentais, disfunção vestibular, levando o paciente a óbito ou gerando sequelas neurológicas crônicas (VON RÜDEN et al., 2021).

Os cães com cinomose possuem um padrão de alterações neurológicas que se assemelham a doenças humanas como Alzheimer, esclerose múltipla, leucodistrofias, deficiência de enzimas lisossomais, epilepsia, malformações corticais (lissencefalia, polimicrogiria) demência, lesões focais, entre outras (DATTA et al., 2012).

O modelo da anatomopatologia da cinomose embasa estudos sobre a esclerose múltipla por se assemelhar ao mecanismo de desmielinização. A desmielinização está relacionada à ação do vírus em diferentes tipos de células. A homeostasia cerebral é mantida por junções de astrócito-astrócito e astrócito-oligodendrócito. As alterações nessas junções comunicantes podem desencadear convulsões em casos crônicos (VON RÜDEN et al., 2017).

Considerando que modificações nas células da microglia alteram mecanismos de nutrição, sustentação e defesa cerebral, o estudo da neuropatogenia da cinomose pode auxiliar a desvendar as principais consequências da neuroinflamação e como as lesões microgliais participam do agravamento das lesões encefálicas.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Epidemiologia

A cinomose é uma doença viral altamente contagiosa que afeta carnívoros das famílias Canidae, Mustelidae, Felidae e Procyonidae em diferentes países do mundo, como os Estados Unidos, Finlândia, Alemanha, Polônia e os países do continente africano. Os animais selvagens como raposas, furões e primatas não humanos também podem ser acometidos pelo *Morbillivirus* (ATHANASIOU et al., 2017).

A soroprevalência da cinomose em populações de raposas varia de 4 a 17%, porém esse valor pode estar subestimado devido às altas taxas de mortalidade nessa espécie que atua como reservatório da doença (BILLINIS et al., 2013). A taxa de letalidade da cinomose é de 5 a 30% em primatas, sendo que a principal causa da morte é a pneumonia seguida de alterações neurológicas (VRIES et al., 2014). Em um estudo realizado ao longo de sete anos, observou-se que a prevalência de cinomose em cães selvagens na África foi de 16%, comparado a 48% de prevalência nos cães domésticos (WOODROFFE et al., 2012).

Outros vírus estão relacionados ao vírus da cinomose, como o vírus do sarampo humano e o vírus da peste bovina. Os *Morbillivirus* também acometem espécies como os cetáceos, felinos, morcegos e roedores (UHL et al., 2019; PFEFFERMANN et al., 2018). Vários estudos relataram que o vírus da cinomose possui ancestral comum e que se adaptou a uma variedade de hospedeiros ao longo do tempo (VRIES et al., 2014).

Surtos causados pelo VCC já ocorreram em diversas espécies, como cão doméstico (*Canis familiaris*), cão selvagem africano (*Lycaon pictus*), furão de pé preto

6. CONCLUSÕES

A cinomose é uma infecção sistêmica com envolvimento do SNC. Na encefalite causada pela cinomose, o VCC se dissemina pelo SNC. Durante o início da fase aguda da infecção, a resposta imunológica não é eficaz. A atividade viral, aliada aos mecanismos da neuroinflamação, resulta em lesões na substância branca, gerando a desmielinização e na substância cinzenta, causa infecção neuronal e necrose do tecido nervoso.

A maioria das células infectadas pela invasão viral são astrócitos, porém ocorre também a infecção de oligodendrócitos, as células produtoras de mielina. A isquemia e a neuroinflamação estimulam a ativação imunológica, pelos astrócitos, através de genes da cascata do complemento, que se mostram destrutivos para as sinapses ao perderem algumas funções astrocíticas habituais e passam a apresentar uma função neurotóxica, destruindo neurônios.

Na cinomose, a infecção restrita de oligodendrócitos e a ativação de células microgliais, são importantes nos mecanismos da desmielinização.

Na fase crônica, ocorre desmielinização severa, podendo haver preservação dos axônios ou lesões com necrose da bainha de mielina. As sequelas neurológicas são resultantes da desmielinização, prejuízo nos mecanismos de resposta imunológica pelas células gliais, liberação de citocinas antineurogênicas como IL-1 β e pelos astrócitos. A localização neuroanatômica da infecção viral irá interferir no quadro clínico e nas alterações neurológicas.

O modelo da anatomopatologia da cinomose embasa estudos sobre a esclerose múltipla, por se assemelhar no mecanismo de desmielinização.

REFERÊNCIAS

ADAMS JM, BROWN WJ, SNOW HD, LINCOLN SD, SEARS AW JR, BARENFUS M, HOLLIDAY TA, CREMER NE, LENNETTE EH: Old dog encephalitis and demyelinating diseases in man. *Vet Pathol* 12:220—226, 1975.

AMUDE AM, ALFIERI AA, ALFIERI AF. Antemortem diagnosis of VCC infection by RT-PCR in distemper dogs with neurological deficits without the typical clinical presentation. *Vet Res Commun*. Aug;30(6):679-87, 2007.

ANDERSON D.E., CASTAN A., BISAILLON M., VON MESSLING V. Elements in the canine distemper virus M 3' UTR contribute to control of replication efficiency and virulence. *PLoS One*, v. 7(2), e. 31561, 2012.

ANDREA BOARI, ALESSIO LORUSSO. Genome characterization of feline morbillivirus from Italy, *Journal of Virological Methods*. v. 234, p. 160-163, 2016.

APPEL MJ, YATES RA, FOLEY GL, BERNSTEIN JJ, SANTINELLI S, SPIELMAN LH, MILLER LD, ARP LH, ANDERSON M, BARR M, PEARCE-KELLING S, SUMMERS BA. Canine distemper virus epizootic in lions, tigers, and leopards in North America. *J. Vet. Diagn. Invest.* 6:277–288, 1994.

AROCH I, BANETH G, SALANT H, NACHUM-BIALA Y, BERKOWITZ A, SHAMIR M, CHAI O. Neospora caninum and Ehrlichia canis co-infection in a dog with meningoencephalitis. *Vet Clin Pathol*. Jun;47(2):289-293, 2018.

ATHANASIOU L.,V, KANTERE M.C., KYRIAKIS C.S., PARDALI D., ADAMAMA M. K., POLIZOPOULOU Z.S. Evaluation of a Direct Immunofluorescent Assay and/or Conjunctival Cytology for Detection of Canine Distemper Virus Antigen. *Viral Immunol*, v. 31, e. 3, p. 272-275, 2018.

AWAD, R. Rapid Approaches for Diagnosis of Canine Distemper Virus in Live and Dead Dogs in Egypt. *Egyptian Journal of Veterinary Sciences*, v. 50, n.1, p.47-56, 2019.

AXTHELM MK, KRAKOWKA S. Experimental Old Dog Encephalitis (ODE) in a Gnotobiotic Dog. *Veterinary Pathology*, 35(6):527-534, 1998.

BATISTA H.B.C.R., FRANCO A.C. & ROEHE P.M. Raiva: uma breve revisão. *Acta Scient. Vet.* 35(2):125-144, 2007.

BEAR M. F., CONNORS, B. W., PARADISO M. A. Neurociências: Desvendando o Sistema Nervoso. Porto Alegre: *Artmed*, e.4, p. 26-38. 2017.

BEINEKE A., PUFF C., SEEHUSEN F., BAUMGÄRTNER W. Pathogenesis and immunopathology of systemic and nervous canine distemper. *Vet Immunol Immunopathol*, v.127, n.1-2, p.1-18, 2009.

BEINEKE A, BAUMGÄRTNER W, WOHLSEIN P. Cross-species transmission of canine distemper virus-an update. *One Health*. Sep 13;1:49-59. 2015.

BILLINIS C, ATHANASIOU LV, VALIAKOS G, MAMURIS Z, BIRTSAS P, SPYROU V. Phylogenetic analysis of canine distemper viruses from red foxes, Greece. *Vet Rec*. Aug 31;173(8):194. 2013

BRASIL, Ministério da Saúde. Manual de diagnóstico laboratorial da raiva.

Brasília - DF., 2008 Disponível

em<http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/manual_diagnostico_laboratorial_raiva.pdf

f> Acesso em 07 junho. 2021

CARDY TJA, CORNELIS I. Clinical presentation and magnetic resonance imaging findings in 11 dogs with eosinophilic meningoencephalitis of unknown aetiology. *J Small Anim Pract.* Jul;59(7):422-431, 2018.

CARVALHO OV, BOTELHO CV, FERREIRA CG, SCHERER PO, SOARES-MARTINS JA, ALMEIDA MR, SILVA JÚNIOR A. Immunopathogenic and neurological mechanisms of canine distemper virus. *Adv Virol.*, 2012:163860, 2012.

CATALA M, KUBIS N. Gross anatomy and development of the peripheral nervous system. *Handb Clin Neurol.*;115:29-41, 2013.

COSTA V.G.D., SAIVISH M.V., RODRIGUES R.L., LIMA S.R.F., MORELI M.L., KRÜGER R.H. Molecular and serological surveys of canine distemper virus: A meta-analysis of cross-sectional studies. *PLoS One.*, v.14 n.5, e. 0217594, 2019.

CZEIBERT, K., SOMMESE, A., PETNEHÁZY, Ö., CSÖRGÖ, T., & KUBINYI, E. Digital Endocasting in Comparative Canine Brain Morphology ,2020. *Frontiers in veterinary science*, 7, 565315. Disponível em <
<https://doi.org/10.3389/fvets.2020.565315>> . Acesso em: 20 de fev. de 2021.

DATTA R, LEE J, DUDA J, AVANTS BB, VITE CH, TSENG B, GEE JC, AGUIRRE GD, AGUIRRE GK. A digital atlas of the dog brain. *PLoS One.* 2012;7(12):e52140, 2012.

DE NARDO TFS, BERTOLO PHL, BERNARDES PA, MUNARI DP, MACHADO GF, JARDIM LS, MOREIRA PRR, ROSOLEM MC, VASCONCELOS RO. Contribution of astrocytes and macrophage migration inhibitory factor to immune-mediated canine encephalitis caused by the distemper virus. *Vet Immunol Immunopathol.* 221:110010, 2020.

DREXLER JF, CORMAN VM, MÜLLER MA, MAGANGA GD, VALLO P, BINGER T, GLOZA-RAUSCH F, COTTONTAIL VM, RASCHE A,

YORDANOV S, SEEBENS A, KNÖRNSCHILD M, OPPONG S, ADU SARKODIE Y, PONGOMBO C, LUKASHEV AN, SCHMIDT-CHANASIT J, STÖCKER A, CARNEIRO AJ, ERBAR S, MAISNER A, FRONHOFFS F, BUETTNER R, KALKO EK, KRUPPA T, FRANKE CR, KALLIES R, YANDOKO ER, HERRLER G, REUSKEN C, HASSANIN A, KRÜGER DH, MATTHEE S, ULRICH RG, LEROY EM, DROSTEN C. Bats host major mammalian paramyxoviruses. *Nat Commun.* Apr 24;3:796, 2012.

DYCE, R.M., SACK, W.O, & WENSING, C.J.G. Tratado de Anatomia Veterinária, e.4, p. 534 a 800. Rio de Janeiro: Elsevier Editora. (2010).

FREDERICK MC, CAMERON MH. Tumefactive Demyelinating Lesions in Multiple Sclerosis and Associated Disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep.* Mar;16(3):26, 2016.

FUKUHARA H, ITO Y, SAKO M, KAJIKAWA M, YOSHIDA K, SEKI F, MWABA MH, HASHIGUCHI T, HIGASHIBATA MA, OSE T, KUROKI K, TAKEDA M, MAENAKA K. Specificity of Morbillivirus Hemagglutinins to Recognize SLAM of Different Species. *Viruses.* Aug 19;11(8):761, 2019.

GALÁN A, GAMITO A, CARLETTI BE, GUIADO A, DE LAS MULAS JM, PÉREZ J, MARTÍN EM. Uncommon acute neurologic presentation of canine distemper in 4 adult dogs. *Can Vet J.* Apr;55(4):373-8, 2014.

GIBBONS CH. Basics of autonomic nervous system function. *Handb Clin Neurol.*;160:407-418, 2019.

GRIOT C, VANDEVELDE M, SCHOBESBERGER M, ZURBRIGGEN A. Canine distemper, a re-emerging morbillivirus with complex neuropathogenic mechanisms. *Anim Health Res Rev.* Jun;4(1):1-10, 2003.

GREEN L., LAURIE D.V.M., COOK, D.V.M., MARTINEZ M. DVM, GREEN E., DVM, DACVR Distemper Encephalomyelitis Presenting with Lower Motor Neuron Signs in a Young Dog. *J Am Anim Hosp Assoc*, v. 56, e. 2, p. 127–132, 2020.

GUERRERO BL, SICOTTE NL. MICROGLIA IN MULTIPLE SCLEROSIS: Friend or Foe? *Front Immunol*. 2020 Mar 20;11:374, 2020.

HEADLEY SA, AMUDE AM, ALFIERI AF, BRACARENSE APFRL, ALFIERI AA, SUMMERS BA. Detecção molecular do vírus da cinomose canina e a caracterização imuno-histoquímica das lesões neurológicas na encefalite canina idosa de ocorrência natural. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 21 (5): 588-597, 2009.

HEPPNER F.L., RANSOHOFF R.M., BECHER B. Immune attack: the role of inflammation in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurosc*, v. 6, p.358-72, 2015.

HORNSEY SJ, PHILIBERT H, GODSON DL, SNEAD ECR. Canine adenovirus type 1 causing neurological signs in a 5-week-old puppy. *BMC Vet Res*, 2019.

JORTNER BS. Preparation and analysis of the peripheral nervous system. *Toxicol Pathol*. Jan;39(1):66-72, 2011.

KIM Y.H., CHO K.W., YOUN H.Y., YOO H.S., HAN H.R. Detection of canine distemper virus (VCC) through one step RT-PCR combined with nested PCR. *J Vet Sci*, v.1, p. 59-63, 2001.

KLEIN, R. S., GARBER, C., FUNK, K. E., SALIMI, H., SOUNG, A., KANMOGNE, M., MANIVASAGAM, S., AGNER, S., & CAIN, M. Neuroinflammation During RNA Viral Infections. *Annual review of immunology*, v.37, p.73–95, 2019.

KLEMENS, J., CIURKIEWICZ, M., CHLUDZINSKI, E., ISERINGHAUSEN, M., KLOTZ, D., PFANKUCHE, V. M., ULRICH, R., HERDER, V., PUFF, C., BAUMGÄRTNER, W., & BEINEKE, A. Neurotoxic potential of reactive astrocytes in canine distemper demyelinating leukoencephalitis. *Scientific reports*, v.9, n.1, e.11689, 2019.

LASSMANN H. Multiple Sclerosis Pathology. *Cold Spring Harb Perspect Med*. Mar 1;8(3):a028936, 2018.

LEMOS, Karen Regina et al . Astrocytic and microglial response and histopathological changes in the brain of horses with experimental chronic *Trypanosoma evansi* infection. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, São Paulo , v. 50, n. 4, p. 243-249, Aug. 2008 . Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-46652008000400011&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 08 Apr. 2021.

LEMPPE, C., SPITZBARTH, I., PUFF, C., CANA, A., KEGLER, K., TECHANGAMSUWAN, S., BAUMGÄRTNER, W., & SEEHUSEN, F. New aspects of the pathogenesis of canine distemper leukoencephalitis. *Viruses*, 6(7), 2571–2601, 2014.

LIDDELOW S.A., GUTTENPLAN K.A., CLARKE L.E., BENNETT F.C., BOHLEN C.J., SCHIRMER L., BENNETT M.L., MÜNCH A.E., CHUNG W.S., PETERSON T.C., WILTON D.K., FROUIN A., NAPIER B.A., PANICKER N., KUMAR M., BUCKWALTER M.S., ROWITCH D.H., DAWSON V.L., DAWSON T.M., STEVENS B., BARRES B.A. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. *Nature*, v. 541, e. 7638, p.481-487, 2017.

LIU P.C., CHEN C.A., CHEN C.M., YEN C.H., LEE M.H., CHUANG C.K., TU C.F., SU B.L. Application of xenogeneic anti-canine distemper virus antibodies in treatment of canine distemper puppies. *J Small Anim Pract*, v.57(11):626-630, 2016.

LOOTS A.K., MITCHELL E, DALTON D.L., KOTZÉ A., VENTER E.H.

Advances in canine distemper virus pathogenesis research: a wildlife perspective. *J Gen Virol*, v. 98, e. 3, p. 311-321, 2017.

LUO L, CALLAWAY EM, SVOBODA K. GENETIC DISSECTION OF NEURAL CIRCUITS: A Decade of Progress. *Neuron*. Apr 18;98(2):256-281, 2018.

MANGIA, S.H.; MORAES, L.F.; TAKAHIRA, R.K. et al. Efeitos colaterais do uso da ribavirina, prednisona e DMSO em cães naturalmente infectados pelo vírus da cinomose. *Pesq Vet Bras*, v.34, n.5, p.449-454, 2014.

MARCACCI M, DE LUCA E, ZACCARIA G, DI TOMMASO M, MANGONE I, ASTE G, SAVINI G, BOARI A, LORUSSO A. Genome characterization of feline morbillivirus from Italy. *J Virol Methods*, Aug;234:160-3, 2016.

MARTINS, B.C. et al . Características epizootiológicas da infecção natural pelo vírus da cinomose canina em Belo Horizonte. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, v. 72, n. 3, p. 778-786, 2020.

MASTORAKOS P, MCGAVERN D. The anatomy and immunology of vasculature in the central nervous system. *Sci Immunol*. Jul 12;4(37):eaav0492, 2019.

MAURILIA MARCACCI, ELIANA DE LUCA, GUENDALINA ZACCARIA, MORENA DI TOMMASO, IOLANDA MANGONE, GIOVANNI ASTE, GIOVANNI SAVINI,

MÜHLEBACH MD, MATEO M, SINN PL, PRÜFER S, UHLIG KM, LEONARD VH, NAVARATNARAJAH CK, FRENZKE M, WONG XX, SAWATSKY B, RAMACHANDRAN S, MCCRAY PB JR, CICHUTEK K, VON MESSLING V, LOPEZ M, CATTANEO R. Adherens junction protein nectin-4 is the epithelial receptor for measles virus. *Nature*. Nov 2;480(7378):530-3, 2011.

NEVERS Q, ALBERTINI AA, LAGAUDIÈRE-GESBERT C, GAUDIN Y. Negri bodies and other virus membrane-less replication compartments. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* Dec;1867(12):118831, 2020.

NIKOLIN VM, OSTERRIEDER K, VON MESSLING V, HOFER H, ANDERSON D, DUBOVI E, BRUNNER E, EAST ML. Antagonistic pleiotropy and fitness trade-offs reveal specialist and generalist traits in strains of canine distemper virus. *PLoS One.*;7(12):e50955, 2012.

NOYCE RS, DELPEUT S, RICHARDSON CD. Dog nectin-4 is an epithelial cell receptor for canine distemper virus that facilitates virus entry and syncytia formation. *Virology.* Feb 5;436(1):210-20, 2013.

ORLANDO EA, IMBSCHWEILER I, GERHAUSER I, BAUMGÄRTNER W, WEWETZER K. In vitro characterization and preferential infection by canine distemper virus of glial precursors with Schwann cell characteristics from adult canine brain. *Neuropathol Appl Neurobiol.* Dec;34(6):621-37, 2008.

PARDO ID, JOHNSON GC, KLEIBOEKER SB. Phylogenetic characterization of canine distemper viruses detected in naturally infected dogs in North America. *J Clin Microbiol.* Oct;43(10):5009-17, 2005.

PFEFFERMANN K, DÖRR M, ZIRKEL F, VON MESSLING V. Morbillivirus Pathogenesis and Virus-Host Interactions. *Adv Virus Res.*, v. 100: p. 75-98, 2018.

PLATTET P, CHERPILLOD P, WIENER D, ZIPPERLE L, VANDEVELDE M, WITTEK R, ZURBRIGGEN A. Signal peptide and helical bundle domains of virulent canine distemper virus fusion protein restrict fusogenicity. *J Virol.* Oct;81(20):11413-25, 2007.

POTRATZ M, ZAECK LM, WEIGEL C, KLEIN A, FREULING CM, MÜLLER T, FINKE S. Neuroglia infection by rabies virus after anterograde virus spread in peripheral neurons. *Acta Neuropathol Commun.* Nov 23;8(1):199, 2020.

RENDON-MARIN S., FONTOURA B. R., CANAL C.W., RUIZ-SAENZ J. Tropism and molecular pathogenesis of canine distemper virus. *Virology*. v.16(1):30, 2019.

ROHOWSKY-KOCHAN C, DAVIDOW A, DOWLING P, COOK SD. Increased frequency of canine distemper virus-specific antibodies in multiple sclerosis. *Brain Behav.* Jan;11(1):e01920, 2020.

SABETA C, NGOEPE EC. Controlling dog rabies in Africa: successes, failures and prospects for the future. *Rev Sci Tech.* Aug;37(2):439-449, 2018.

SAKAGUCHI S, KOIDE R, MIYAZAWA T. In vitro host range of feline morbillivirus. *J Vet Med Sci.*;77(11):1485-1487, 2015.

SATO, H., YONEDA, M., HONDA, T., & KAI, C. Morbillivirus receptors and tropism: multiple pathways for infection. *Frontiers in microbiology*, v. 3, p.75, 2012.

SEEHUSEN F, AL-AZREG SA, RADDATZ BB, HAIST V, PUFF C, SPITZBARTH I, ULRICH R, BAUMGÄRTNER W. Accumulation of Extracellular Matrix in Advanced Lesions of Canine Distemper Demyelinating Encephalitis. *PLoS One.* Jul 21;11(7):e0159752, 2016.

SHAM NAMBULLI, CLAIRE R SHARP, ANDREW S ACCIARDO, J FELIX DREXLER, W PAUL DUPREX. Mapping the evolutionary trajectories of morbilliviruses: what, where and whither. *Current Opinion in Virology*, v. 16, p. 95-105, 2016,

SHUANGSHOTI S, THORNER PS, TEERAPAKPINYO C, THEPA N, PHUKPATTARANONT P, INTARUT N, et al. Intracellular Spread of Rabies Virus Is Reduced in the Paralytic Form of Canine Rabies Compared to the Furious Form. *PLoS Negl Trop Dis* 10(6): e0004748, 2016.

SILVA M.C., FIGHERA R.A., BRUM J.S., GRAÇA D.L., KOMMERS G.D., IRIGOYEN L.F. & BARROS C.S.L. Aspectos clinicopatológicos de 620 casos neurológicos de cinomose em cães. *Pesq. Vet. Bras.* 27:215-220, 2007.

SILVA, MARCIA C. ET AL . Aspectos clinicopatológicos de 620 casos neurológicos de cinomose em cães: Clinicopathological features in 620 neurological cases of canine distemper. *Pesq. Vet. Bras.*, Rio de Janeiro , v. 27, n. 5, p. 215-220, May 2007 . Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-736X2007000500006&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 01 Apr. 2021.

SINGH R, SINGH KP, CHERIAN S, SAMINATHAN M, KAPOOR S, REDDY GBM, PANDA S, DHAMA K. Rabies – epidemiology, pathogenesis, public health concerns and advances in diagnosis and control: a comprehensive review. *Vet Q.* 37(1): 212-251, 2017.

SONNE, LUCIANA et al. Achados patológicos e imuno-histoquímicos em cães infectados naturalmente pelo vírus da cinomose canina. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v. 29, n. 2, 2009. Acesso em 7 Junho 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0100-736X2009000200010>>

SOUNG A., KLEIN R.S. Viral Encephalitis and Neurologic Diseases: Focus on Astrocytes. *Trends Mol Med.* 2018 v.11, p.950-962, 2018.

STEIN V. M., BAUMGÄRTNER W., KREIENBROCK, L. ZURBRIGGEN, A., VANDEVELDE, M., TIPOLD, A. Canine microglial cells: Stereotypy in immunophenotype and specificity in function? *Veterinary Immunology and*

Immunopathology, v. 113, e. 3–4, p. 277-287, 2006. Disponível em <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165242706001590>>. Acesso em 01 Apr. 2021.

SUNDARAMOORTHY V, GREEN D, LOCKE K, O'BRIEN CM, DEARNLEY M, BINGHAM. Novel role of SARM1 mediated axonal degeneration in the pathogenesis of rabies. *PLoS Pathog* 16(2): e1008343, 2020.

SUMMERS, B. A., & APPEL, M. J. Aspects of canine distemper virus and measles virus encephalomyelitis. *Neuropathology and applied neurobiology*, 20(6), 525–534, 1994. Disponível em <<https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.1994.tb01006.x>>. Acesso em 01 Apr. 2021.

TATSUO H, YANAGI Y. The morbillivirus receptor SLAM (CD150). *Microbiol Immunol.*;46(3):135-42, 2002.

TIPOLD A. Diagnosis of inflammatory and infectious diseases of the central nervous system in dogs: a retrospective study. *J Vet Intern Med.* Sep-Oct;9(5):304-14, 1995.

TORRE-FUENTES L, MORENO-JIMÉNEZ L, PYTEL V, MATÍAS-GUIU JA, GÓMEZ-PINEDO U, MATÍAS-GUIU J. Experimental models of demyelination and remyelination. *Neurologia (Engl Ed)*. Jan-Feb;35(1):32-39, 2020.

UHL E.W., KELDERHOUSE C., BUIKSTRA J., BLICK J.P., BOLON B., HOGAN R.J. New world origin of canine distemper: Interdisciplinary insights. *Int J Paleopathol*, v.24, p.266-278, 2019.

ULRICH R, PUFF C, WEWETZER K, KALKUHL A, DESCHL U, BAUMGÄRTNER W. Transcriptional changes in canine distemper virus-induced demyelinating leukoencephalitis favor a biphasic mode of demyelination. *PLoS One.* Apr 22;9(4):e95917, 2014.

VANDEVELDE M, FANKHAUSER R, KRISTENSEN F, KRISTENSEN B. Immunoglobulins in demyelinating lesions in canine distemper encephalitis. An immunohistological study. *Acta Neuropathol.*;54(1):31-41,1981.

VANDEVELDE, M E A ZURBRIGGEN. "A neurobiologia da infecção pelo vírus da cinomose canina." *Veterinary microbiology* vol. 44,2-4 271-80, 1995.

VANDEVELDE M, ZURBRIGGEN A. Demyelination in canine distemper virus infection: a review. *Acta Neuropathol.* Jan;109(1):56-68, 2005.

VON MESSLING V, OEZGUEN N, ZHENG Q, VONGPUNSAWAD S, BRAUN W, CATTANEO R. Nearby clusters of hemagglutinin residues sustain SLAM-dependent canine distemper virus entry in peripheral blood mononuclear cells. *J Virol.*;79(9):5857-5862, 2005.

VON RÜDEN EL, AVMARY J, ZELLINGER C, ALGERMISSEN D, BOCK P, BEINEKE A, BAUMGÄRTNER W, STEIN VM, TIPOLD A, POTSCSKA H. Distemper virus encephalitis exerts detrimental effects on hippocampal neurogenesis. *Neuropathol Appl Neurobiol.* Aug;38(5):426-42, 2012.

VRIES RD, LUDLOW M, VERBURGH RJ, VAN AMERONGEN G, YÜKSEL S, NGUYEN DT, MCQUAID S, OSTERHAUS AD, DUPREX WP, DE SWART RL. Measles vaccination of nonhuman primates provides partial protection against infection with canine distemper virus. *J Virol.* Apr;88(8):4423-33. 2014.

YADAV AK, RAJAK KK, BHATT M, KUMAR A, CHAKRAVARTI S, SANKAR M, MUTHUCHELVAN D, KUMAR R, KHULAPE S, SINGH RP, SINGH RK. Comparative sequence analysis of morbillivirus receptors and its implication in host range expansion. *Can J Microbiol.* Nov;65(11):783-794, 2019.

WOO PC, LAU SK, WONG BH, FAN RY, WONG AY, ZHANG AJ, WU Y, CHOI GK, LI KS, HUI J, WANG M, ZHENG BJ, CHAN KH, YUEN KY. Feline morbillivirus, a previously undescribed paramyxovirus associated with tubulointerstitial nephritis in domestic cats. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Apr 3;109(14):5435-40, 2012.

WOODROFFE R, PRAGER KC, MUNSON L, CONRAD PA, DUBOVI EJ, MAZET JA. Contact with domestic dogs increases pathogen exposure in endangered African wild dogs (*Lycaon pictus*). *PLoS One*. Jan ;7(1):e30099, 2012.

WYSS-FLUEHMANN G, ZURBRIGGEN A, VANDEVELDE M, PLATTET P. Canine distemper virus persistence in demyelinating encephalitis by swift intracellular cell-to-cell spread in astrocytes is controlled by the viral attachment protein. *Acta Neuropathol*. e. 119, v.5, p. 617-30, 2010.