

## Alterações morfofuncionais da glândula submandibular de camundongos transgênicos K18-hACE2 infectados com SARS-CoV-2

Vitor Dallacqua MARTINELLI, Juliana Cerini Grassi de MORAES, Salmo Azambuja de OLIVEIRA, Paulo Sérgio CERRI, Estela SASSO-CERRI

**Introdução:** A saliva é um importante meio de transmissão do SARS-CoV-2, e as glândulas salivares parecem ser propícias para a infecção, replicação e transmissão viral. Os camundongos K18-hACE2 têm sido usados para o estudo da COVID-19, pois expressam a ACE2 humana (hACE2), a qual permite a entrada viral na célula hospedeira. **Objetivo:** Avaliar a histofisiologia das glândulas submandibulares (GSMs) de camundongos K18-hACE2 infectados com SARS-CoV-2, com ênfase na imunoposição de actina (células mioepiteliais), fator de crescimento epidermal (EGF) e citocinas IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$ . **Métodos:** Camundongos K18-hACE2 foram distribuídos em grupo 5 dias (G5D; n=5), inoculado com 5x10<sup>4</sup> PFU intranasal, e grupo controle (GC; n=5), inoculado com DMEM. Após 5 dias, as GSMs foram processadas para microscopia de luz e eletrônica de transmissão. Nos cortes corados com H.E ou PAS, foi avaliada a densidade de volume acinar (VvA), o diâmetro e área de secreção PAS-positiva (PAS+) dos túbulos convolutos granulares (TCG). Foi também realizado o TUNEL (detecção de morte celular) e reações de imunofluorescência para hACE2, actina, EGF, IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$ . As áreas imunofluorescentes foram mensuradas e os dados foram avaliados pelo teste t de Student ( $p \leq 0,05$ ). **Resultados:** No GC e G5D, as células glandulares foram positivas à hACE2 e a análise ultraestrutural revelou partículas virais no G5D. Os cortes glandulares do G5D mostraram alto índice de morte celular e significativa redução de actina. Embora a VvA tenha aumentado no G5D, o diâmetro dos TCGs reduziu significativamente, mas a área PAS+, bem como a imunoposição de EGF, IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$  aumentou nesses túbulos. **Conclusão:** As GSMs dos animais K18hACE2 expressam a hACE2 e foram infectadas pelo vírus. O aumento de citocinas pró-inflamatórias corrobora as alterações estruturais. A redução dos TCGs e de actina deve ser consequência da morte das células tubulares e mioepiteliais, respectivamente. É possível que o aumento de EGF possa representar uma tentativa de reparação do tecido glandular afetado pela infecção.

**DESCRIPTORIOS:** SARS-CoV-2; glândulas salivares; EGF.