

RESUMO

MELO, M. B. A. **Efeito da infecção pelo vírus Zika na localização e processamento da Proteína Precursora do β -amiloide.** 2023, 84p. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

Pertencente à família *Flaviviridae*, o vírus da Zika (ZIKV) é um flavivírus de importância médica, cujo principal agente transmissor são mosquitos da família *Aedes*. Outros arbovírus importantes estão incluídos no gênero *Flavivirus*, sendo os mais conhecidos o vírus da Dengue (DENV) e o vírus da Febre Amarela (YFV). Considerando os diversos relatos na literatura correlacionando este arbovírus ao comprometimento do sistema nervoso central (SNC), estudos que exploram a dinâmica intracelular do ZIKV, particularmente no que concerne à participação de fatores da célula hospedeira na propagação viral, são escassos. Deste modo, a primeira parte desta dissertação objetivou investigar a participação da maquinaria ESCRT (*Endosomal Sorting Complex Required for Transport*) na montagem e externalização de ZIKV. Esta maquinaria é responsável por mediar eventos intracelulares que requerem deformação e fissão da membrana e já foi envolvida em processos que culminam na montagem e brotamento de diversos vírus envelopados, como alguns flavivírus. Por meio de ensaio de duplo híbrido mostramos que a proteína não-estrutural 3 (NS3) de ZIKV interage com a proteína TSG101 (ESCRT-I), via domínio helicase de NS3. Para compreender a importância de TSG101 durante a infecção viral foi empregada técnica de *small interfering RNA* (siRNA) e a observação dos dados mostrou que a depleção de TSG101 não comprometeu a eficiência de replicação viral e externalização de partículas virais infecciosas de ZIKV.

A maquinaria ESCRT também já foi reportada na literatura como sendo capaz de regular o tráfego da Proteína Precursora do β -amiloide (APP). A depleção de componentes ESCRT resultou na inibição da degradação de APP e promoveu o acúmulo de β -amiloide (A β), peptídeo neurotóxico resultante da clivagem proteolítica de APP. A maquinaria ESCRT também exerce no processo de autofagia, envolvida na depuração do fragmento C99, precursor do A β . Deste modo a segunda parte desta dissertação objetivou investigar o efeito da infecção pelo ZIKV no tráfego e processamento de APP. Nossos resultados indicaram que a infecção por ZIKV induz alterações nos níveis totais da proteína APP, além de acarretar na sua redistribuição intracelular. Como tentativa de elucidar a nossa hipótese de que a autofagia induzida pelo ZIKV seria responsável por desempenhar alterações na expressão, redistribuição subcelular e processamento de APP, foi testado o efeito as proteínas NS4A e NS4B de ZIKV, sabidamente indutoras de autofagia. Os dados obtidos demonstraram que a proteína NS4A de ZIKV colocaliza-se fortemente com APP e

que ambas as proteínas virais são capazes de modificar a localização e processamento de APP, favorecendo a detecção de C99.

Palavras-chave: 1. ZIKV. 2. ESCRT. 3. Autofagia. 4. Proteína Precursora β -amiloide.