LILIAN GOMES DE OLIVEIRA

O PAPEL DOS RECEPTORES TAM E SEU LIGANTE, GAS6, DURANTE A INFECÇÃO POR ZIKA VÍRUS EM CAMUNDONGOS SJL E C57BL/6

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Imunologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para obtenção do Título de Mestre em Ciências.

São Paulo
2019

LILIAN GOMES DE OLIVEIRA

O PAPEL DOS RECEPTORES TAM E SEU LIGANTE, GAS6, DURANTE A INFECÇÃO POR ZIKA VÍRUS EM CAMUNDONGOS SJL E C57BL/6

Dissertação apresentada ao programa de pós-graduação em imunologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Imunologia

Orientador: Prof. Dr. Jean Pierre Schatzmann Peron

Versão Original

São Paulo
2019

CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)
Serviço de Biblioteca e informação Biomédica
do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo

Ficha Catalográfica elaborada pelo(a) autor(a)

Gomes de Oliveira, Lilian
O PAPEL DOS RECEPTORES TAM E SEU LIGANTE, GAS6, DURANTE A INFECÇÃO POR ZIKA VÍRUS EM CAMUNDONGOS SJL E C57BL/6 / Lilian Gomes de Oliveira; orientador Jean Pierre Schatzmann Peron. -- São Paulo, 2019.
65 p.

Dissertação (Mestrado)) -- Universidade de São Paulo, Instituto de Ciências Biomédicas.

1. Zika vírus. 2. TAM. 3. Gas6. 4. Sindrome congênita. I. Schatzmann Peron, Jean Pierre , orientador. II. Título.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS

Candidata: Lilian Gomes de Oliveira

Título da Dissertação: O papel dos receptores TAM e seu ligante, Gas6, durante a infecção por Zika vírus em camundongos SJL e C57BL/6.

Orientador(a): Prof. Dr. Jean Pierre Schatzmann Peron

A Comissão Julgadora dos trabalhos de Defesa da Dissertação de Mestrado em sessão pública realizada a ...../...../....., considerou a candidata:

( ) Aprovada ( ) Reprovada

Examinador(a): Assinatura: .....
Nome: .....
Instituição: .....

Examinador(a): Assinatura: .....
Nome: .....
Instituição: .....

Examinador(a): Assinatura: .....
Nome: .....
Instituição: .....

Presidente: Assinatura: .....
Nome: .....
Instituição: .....

ICB USP

COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Cidade Universitária "Armando de Salles Oliveira", Butantã, São Paulo, SP · Av. Professor Lineu Prestes, 2415 - ICB III - 05508 000
CEUA-ICB/USP - Telefone (11) 3091-7733 - e-mail: cep@icb.usp.br

CERTIFICADO

Certificamos que o projeto intitulado "***Expressão e ativação dos receptores TAM durante a infecção de macrófagos e células dendríticas por Zika Vírus***", registrado sob o protocolo nº ***63/2016***, que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de *Pesquisa Científica*, encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle e Experimentação Animal (CONCEA). Ante esta conformidade, o referido projeto foi avaliado e aprovado em ***04/07/2016*** pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (CEUA-ICB/USP), outorgando esta licença de uso de animais com validade de **4 ano(s)** a partir da data de aprovação.

20 julho 2020

- Investigador Principal: **Dr.(a.)** ***Jean Pierre Schatzmann Peron***
- Departamento: *Imunologia*
- Membros da Equipe: *David Anibal Garrido Andrade (Pós-doutorando), Carla Longo (Pós-graduando), Cristiano Rossato (Pós-graduando), Wesley Nogueira Brandão (Pós-graduando), Carolina Manganeli Polonio (Pós-graduando), Nagela Ghabdan Zanluqui (Pós-graduando), Isabela Cunha (Pós-graduando), Lilian Gomes de Oliveira (Pesquisador colaborador)*

Ao final do período outorgado por esta licença, o pesquisador responsável deverá encaminhar a esta comissão, até o último dia de validade da atual proposta, *relatório final* de acordo com a Resolução Normativa CONCEA nº 30/2016 - Diretriz Brasileira para o Cuidado e a Utilização de Animais em Atividades de Ensino ou de Pesquisa Científica (DBCA), conforme modelo constante no endereço eletrônico *www.icb.usp.br/ceua*. Havendo interesse na renovação do projeto, a solicitação deverá ser protocolada pela Secretaria da CEUA-ICB/USP até o último dia de validade da atual proposta. Após esta data uma nova proposta deverá ser encaminhada.

CERTIFICATE

We hereby certify that the project entitled "***Expression and activation of TAM receptors during macrophages and dendritic cells infection by Zika virus***", protocol nº ***63/2016***, which involves the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata (except human), for *Scientific Research Purposes*, is in accordance with the provisions of the Law nº 11.794 passed on October 8th, 2008, Decree nº 6899 passed on July 15th, 2009, and the rules issued by the National Council for Control and Animal Experimentation (CONCEA). According to this legislation, the project was evaluated and approved on ***7/4/2016*** by the ETHICS COMMITTEE ON ANIMAL USE, Institute of Biomedical Sciences, University of Sao Paulo (CEUA-ICB/USP), and the license for animal use is valid for **4 year(s)** from the date of approval.

- Principal Investigator: **Dr.(a.)** ***Jean Pierre Schatzmann Peron***
- Team members: *David Anibal Garrido Andrade (Postdoctoral Researcher), Carla Longo (Graduate Student), Cristiano Rossato (Graduate Student, Wesley Nogueira Brandão (Graduate Student), Carolina Manganeli Polonio (Graduate Student), Nagela Ghabdan Zanluqui (Graduate Student), Isabela Cunha (Graduate Student), Lilian Gomes de Oliveira (Colaborator Researcher).*

At the end of the period granted by this license, the Principal Investigator must submit a final report of the project to this committee, according to the Rule nº 30 and the Diretriz Brasileira para o Cuidado e a Utilização de Animais em Atividades de Ensino ou de Pesquisa Científica (DBCA) issued by the CONCEA. If a renewal of the project is intended, the request must be submitted to the CEUA-ICB/USP secretary before the expiration of the current proposal. After this date, a new proposal must be prepared.

Espécie/Species	Linhagem/Strain	Sexo/Gender	Idade-Peso/ Age-Weight	Total
Mus musculus	*C57BL/6*	*Macho/male*	*4-6 semanas/weeks*	*120*

São Paulo, 20 de julho de 2016.

Prof. Dr. Anderson de Sá Nunes
Coordenador CEUA-ICB/USP

Eliane Aparecida Gomes de M. Nascimento
Secretária CEUA-ICB/USP

ICB USP

Cidade Universitária "Armando de Salles Oliveira", Butantã, São Paulo, SP · Av. Professor Lineu Prestes, 2415 - ICB III - 05508 000
Comissão de Ética no Uso de Animais - Telefone (11) 3091-7733 - e-mail: cep@icb.usp.br

Decl. CEUA.018.2017

DECLARAÇÃO

Em adendo ao Certificado nº **063/2016/CEUA**, de 04/07/2016, aprovo a inclusão dos animais abaixo indicados ao Protocolo "***Expressão e ativação dos receptores TAM durante a infecção de macrófagos e células dendríticas por Zika Vírus***", de responsabilidade do Prof. Dr. **Jean Pierre Schatzmann Peron**, do Departamento de Imunologia, para continuidade do estudo:

Espécie	Linhagem	Sexo	Idade ou peso	Quantidade
Mus musculus	C57bl/6	Fêmea	4-6 semanas	1º ano: 72 2º ano: 72
Mus musculus	SJL	Fêmea	4-6 semanas	1º ano: 72 2º ano: 72

São Paulo, 17 de fevereiro de 2017.

Luciane Valéria Sita

Profa. Dra. **Luciane Valéria Sita**
Vice-coordenadora da CEUA-ICB/USP

ICB USP

Cidade Universitária "Armando de Salles Oliveira", Butantã, São Paulo, SP · Av. Professor Lineu Prestes, 2415 - ICB III - 05508 000
Comissão de Ética em Pesquisa - Telefone (11) 3091-7733 - e-mail: cep@icb.usp.br

Decl. CEUA.090.2018

DECLARAÇÃO

Em adendo ao Certificado **063/2016/CEUA**, aprovado em 04/07/2016, e por solicitação do Prof. Dr. ***Jean Pierre Schatzmann Peron***, do departamento de Imunologia, informo que o título do projeto da aluna de mestrado ***Lilian Gomes de Oliveira*** foi alterado para "***O papel dos receptores TAM e seus ligantes, Gas6, durante a infecção por Zika vírus em camundongos SJL e C57BL/6***" por dificuldades na obtenção de células dendríticas e infecção de macrófagos, que impossibilitaram a realização de alguns experimentos.

São Paulo, 14 de junho de 2018.

Luciane Valéria Sita

Profa. Dra. **Luciane Valéria Sita**
Coordenadora CEUA-ICB/USP

À meus pais, Maria e José, com carinho e admiração;
À meus irmãos, Tamara, Samara, Camila e João com afeto;
À minha madrinha, Gisela, com gratidão;
À meu namorado, Lucas, com amor.

AGRADECIMENTOS

Agradeço meu orientador, Prof. Dr. Jean Pierre Schatzmann Peron, pela oportunidade de fazer parte do grupo, pelas críticas, momentos de descontração, liberdade e principalmente por acreditar no meu trabalho;

À minha mãe, Maria da Conceição, por sempre ser o porto seguro de toda família e pela generosidade em doar sua vida em nosso favor, sem sua leveza e amor nada teria sido fácil;

Ao meu pai, José Matias, por acreditar nos meus sonhos e me incentivar a sempre ir mais longe;

Às minhas irmãs, Camila, Tamara e Samara pela cumplicidade e boas conversas;

À minha madrinha, Gisela, que nos acolheu e foi acolhida como família e nos deu suporte para crescer. Sem seu carinho e apoio nada teria sido possível. Hoje, mais do nunca, percebo o quanto sou grata;

Ao meu namorado, Lucas, pelo amor, companheirismo e apoio nos intermináveis finais de semana de estudo e esforço. A sua presença foi, e é essencial para que eu siga em frente nessa jornada;

Aos colegas do Laboratório de Interações NeuroImunes, Wesley, Nágela, Carolina, Marília e não menos importante, Yan, que se tornaram meus amigos. Agradeço pela convivência ímpar, pelas risadas e pelas discussões científicas.

À Apurwa, nossa indiana brasileira, por abrir minha mente com uma nova cultura e pela paciência com nosso inglês terrível. A sua estadia aqui mudou minha visão de mundo e meu desempenho na língua inglêsa.

À Prof. Dra. Carla Vanina Rothlin, por me acolher em seu laboratório, dar total liberdade para o desenvolvimento deste trabalho, por todas as dicussões e suporte.

Aos meus colegas de Laboratório do Immunobiology department, da Universidade de Yale, Emily, Macy, Maria, Dimitri, Sagie, Lindsey, Surya, Zuzana, Zong Yu e Daniel, pelo agradável ambiente de trabalho, pelo aprendizado e por me fazerem sentir especial.

Aos amigos que fiz durante o intercâmbio, Mariana, Heron, Leila, Júlia, Camila, Jonathan e Darlan, que se tornaram minha família por 6 meses e fizeram de New Haven um lar.

Aos professores de pesquisadores, Dra. Bruna Cunha de Alencar Bargieri, Dr. José Luiz Proença Módena e Dra. Paula Carolina de Souza por aceitarem compor a banca da defesa.

A todos do Departamento de Imunologia que de alguma forma contribuíram para este trabalho.

ENTIDADES DE FOMENTO

Este trabalho foi desenvolvido com apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP, porcessos 2016/21259-0 e 2017/22504-1).

“Um, lembre-se de olhar para as estrelas e não para baixo, para seus pés. Dois, nunca desista do trabalho. Trabalho dá significado e propósito, e a vida está vazia sem eles. Três, se você tiver sorte o suficiente para encontrar o amor, não o deixe ir [illegible] ora “

Stephen H

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

C	Capsídio
cDNA	DNA complementar
CMC	Carboximetilcelulose
DENV	Dengue vírus
DNA	Ácido desoxirribonucleico
dsRNA	RNA cadeira dupla
E	Envelope
EGF	do inglês: *epidermal growth factor*
ERK	do inglês: *extracellular signal–regulated kinases*
FS	Fosfatidilserina
Gas6	do inglês: *growth arrest specific 6*
GM-CSF	Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos e Macrófagos
ICV	Intracranioventricular
IFN	Interferon
IFNAR	Receptor de IFN alpha/beta
IL	Interleucina
IRF	Fator Regulador de IFN
ISGs	Genes induzidos por IFN
JAK	Janus quinase
LPS	Lipopolissacarídeo
MAPK	do inglês: *mitogen Activated Protein Kinases*
M-CSF	Fator estimulador de colônia de macrófagos
MDA-5	do inglês: *melanoma differentiation-associated protein 5*
mTOR	do inglês: *mechanistic target of rapamycin*
NPCs	do inglês: *neuronal precursor cells*
NS	Não-estrutural
OMS	Organização mundial da saúde
PEG	Polietilenoglicol
PFU	do inglês: *plaque forming unit*

pMr	Pré-membrana
Pros1	Protein S
PRRs	Receptores de reconhecimento de patrão
qPCR	Reação em cadeia da polimerase quantitativa
RIG-I	do inglês: *retinoic-acid inducible gene I*
rmGas6	Gas6 recombinante de camundongo
RNA	Ácido ribonucleico
sgRNA	RNA simples-guia
SHBG	do inglês: *sex hormone-binding globulin*
siRNA	RNA de interferência
SOCS	do inglês: *suppressor of cytokine signaling*
ssRNA	RNA cadeia simples
STAT	do inglês: Signal transducer and activator of transcription
TAM	Tyro3, Axl, Mertk
TIM	do inglês: *T cell immunoglobulin and mucin domain*
TLR	Receptores do tipo Toll
WNV	do inglês *West Nile virus*
YFV	do inglês *Yellow Fever virus*
ZIKV	Zika vírus

1. INTRODUÇÃO

1.1 Panorama geral da infecção por Zika vírus (ZIKV)

O Zika vírus (ZIKV) foi isolado em Uganda (África) em 1947 de um macaco Rhesus sentinela utilizado nos estudos de febre amarela (DICK; KITCHEN; HADDOW, 1952). O mesmo pertence ao gênero dos *flavivirus,* bem como outros virus de importância médica global, como Dengue (DENV), Febre Amarela (do inglês *Yellow fever - YFV*), Oeste do Nilo (do inglês *West Nile - WNV*) entre muitos outros. Sendo também um arbovírus, é transmitido por artrópodes hematófogos, principalemente pelo mosquito *Aedes aegypti,* como verficado por Boorman e Porterfield em 1956 (BOORMAN; PORTERFIELD, 1956). Os *flavivirus* em geral possuem um genoma composto por uma fita única de RNA de sentido positivo que é traduzido em uma única poliproteina. Esta proteína é clivada dando origem às proteínas estruturais, isto é, envelope (E), capsídeo (C) e pré-membrana (pMr); além de 7 proteínas não estruturais (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B e NS5) (MINER; DIAMOND, 2017), que auxiliam na replicação e no empacotamento do material genético, bem como na subversão dos mecanismos de resposta imune do hospedeiro, em favor de sua replicação (GRANT et al., 2016a).

O primeiro caso da infecção em humanos foi relatado em 1952 por Smithburn, que encontrou anticorpos neutralizantes no soro da população indígena da África Oriental (SMITHBURN, 1952). Posteriormente, muitos casos de ZIKV foram relatados, demonstrando a propagação gegráfica do vírus. Alguns casos foram notificados na Nigéria (1971-1975) (FAGBAMI, 1979) e na Indonésia (1977-1978)) (OLSON et al., 1981), mas somente em 2007 ocorreram os primeiros casos fora da África e da Ásia, na Ilha de Yap na Micronésia (DUFFY et al., 2009). Desde então, surgiram várias notificações, como a maior, ocorrida na Polinésia Francesa em 2013, onde mais de 32mil casos foram reportados (~11,5% da população) (MUSSO et al., 2018). Dentre esses, 42 casos de síndrome de Guillain-Barré foram notificados.

Em meados de 2015, a infecção por ZIKV foi notificada pela primeira vez no Brasil (ZANLUCA et al., 2015). Surtos da síndrome de Guillain-Barré ocorreram no estado da Bahia (WANG et al., 2013) e no final do mesmo ano houve o aumento de casos de microcefalia no Pernambuco (COULOMBIER et al., 2015). Com base na associação entre a infecção por ZIKV e desordens neurológicas a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou Estado de Preocupação Global (LUPTON, 2016).

Foram estimados entre 440.000 a 1.300.000 casos suspeitos no país no mesmo ano. Em 2016, 48 regiões nas Américas reportaram aproximadamente 532 mil casos suspeitos com mais de 175 mil casos confirmados. Além disso, 22 desses países notificaram síndromes congênitas associadas a infecção por ZIKV e 5 países reportaram casos de transmissão sexual (IKEJEZIE et al., 2017; PAHO, 2016). Contudo, em 2017 e 2018 o número de casos nas Américas e no Caribe diminuíram significativamente e, atualmente, pequenos surtos isolados ao redor do mundo têm ocorrido, o mais recente, reportado no estado do Rajastão na Índia (2018) (ECDC, 2019).

A infecção por ZIKV em adultos é autolimitada, sendo resolvida em poucos dias e, embora na maioria dos casos assintomática, 20% dos infectados podem desenvolver sintomas como febre baixa, artrite e artralgia (com inchaço das pequenas articulações), erupções cutâneas e hiperemia conjuntiva (DUFFY et al., 2009). Alguns casos, entretanto, podem evoluir para uma doença mais grave, levando à trombocitopenia (KARIMI et al., 2016) ou até mesmo falência múltipla de órgãos (SWAMINATHAN et al., 2016). Esses casos são, entretanto, raros e em comparação às outras flaviviroses, o ZIKV é menos patogênico em adultos. Em fetos, por outro lado, o vírus pode levar a alterações desastrosas culminando em microcefalia (MLAKAR et al., 2016; SCHULER-FACCINI et al., 2016), restrição do crescimento intrauterino, calcificação cerebral e anomalias oftalmológicas (CARVALHO et al., 2016; VENTURA et al., 2015).

A microcefalia é um distúrbio do neurodesenvolvimento caracterizado por redução acentuada no tamanho do cérebro e deficiência intelectual, causada por proliferação celular prejudicada e morte de células progenitoras corticais (BARBELANNE; TSANG, 2014). Entre 2015-2016 no Brasil, uma série de casos sintomáticos ocorreu após a infecção de mulheres grávidas, nos quais 42% dos fetos apresentaram algum tipo de anormalidade (BRASIL et al., 2016). Similarmente, uma análise retrospectiva, feita em 2013 na Polinésia Francesa, identificou 95 casos de microcefalia associados à infeção (CAUCHEMEZ et al., 2016). O antígeno e o RNA do ZIKV já foram identificados no líquido amniótico e nos tecidos placentários de mulheres infectadas, bem como nos tecidos cerebrais fetais e de recém-nascidos diagnosticados com microcefalia (BHATNAGAR et al., 2017; DRIGGERS et al., 2016; MARTINES et al., 2016). A relação causal da infecção por ZIKV e o desenvolvimento de malformações congênitas foi comprovada por estudos conduzidos em nosso

laboratório (CUGOLA et al., 2016a), sendo corroborado por outros dois grupos (ZHANG et al., 2016b;MINER et al., 2016).

O ZIKV pode infectar uma variedade de tipos celulares, o que já foi demonstrado tanto *in vivo* quanto *in vitro*. Em modelos murinos, o vírus foi identificado no córtex cerebral de camundongos neonatos com malformações (CUGOLA et al., 2016a), assim como no plasma, baço, testículos e no cérebro de camundongos *ifnar* $^{-/-}$ adultos (YOCKEY et al., 2016). Em estudos *in vitro* o ZIKV pode infectar células de Hofbauer (macrófagos de placenta) (QUICKE et al., 2016), células epiteliais amnióticas, células humanas primárias de placenta (TABATA et al., 2016a), células endoteliais (LIU et al., 2016a), progenitores neurais (CUGOLA et al., 2016a), células da micróglia (MEERTENS et al., 2017) e astrócitos (CHEN et al., 2018; STEFANIK et al., 2018)

Até 2015, acreditava-se que a única via de transmissão era a vetorial, entretanto, outras vias foram reportadas. A transmissão sexual foi confirmada em humanos (DAVIDSON et al., 2016; MUSSO et al., 2015) e corroborada em modelos experimentais pela presença de vírus no sêmen de camundongos da linhagem AG129 (MCDONALD; DUGGAL; BRAULT, 2017) e pela infecção intra-vaginal de camundongos WT e Ifnar$^{-/-}$ (YOCKEY *et al.*, 2016). Além disso, transfusão sanguínea (BARJAS-CASTRO et al., 2016) e de plaquetas (MOTTA et al., 2016), urina, (ZHANG et al., 2016a); lágrimas (SWAMINATHAN et al., 2016) e saliva (FOURCADE et al., 2016) podem atuar na transmissão, sendo entretanto, formas raras e não habituais.

O ZIKV possui potencial de ser transmitido de humano para humano, sendo que a via de transmissão sexual pode colaborar com cerca de 3% dos casos (GAO et al., 2016). Entretanto, a via mais comum ainda é a picada do mosquito do gênero *Aedes.*

Uma vez inoculado por meio da picada do mosquito-vetor, a pele é o sítio primário da infecção. De fato, foi constatado por Hamel e colaboradores que o vírus pode infectar queratinócitos, fibroblastos e células dendríticas humanas (HAMEL et al., 2015). É possível ainda que o vírus infecte células imunes inatas, especialmente neutrófilos e monócitos (MICHLMAYR et al., 2017) recrutados após a inflamação local gerada pela picada. Essas células podem carrear o vírus para sítios de infecção distantes, atuando de maneira importante no curso da infecção (PINGEN et al., 2016).

A entrada do vírus nas células alvo é dependente da interação de componentes do envelope viral com proteínas de superfície das células do

hospedeiro, as quais, após ativadas, disparam vias endocíticas que culminam na internalização da partícula viral (PERERA-LECOIN et al., 2013). Essas vias englobam de endocitose dependente de clatrina e subsequente diminuição do pH endossomal, levando à mudança estrutural da proteina do envelope que se funde à membrana do endossomo, proporcionando a liberação do RNA viral no citoplasma (BRESSANELLI et al., 2004).

1.2 Resposta imune inata antiviral

Dentro da célula, o material genético viral pode ser reconhecido por mecanimos citoplasmáticos e endossomais da resposta imune inata que ativam vias de resposta imune antiviral e possuem papel importante no desenvolvimento da infecção. Os RNAs virais de cadeia simples (ssRNA) e de cadeia dupla (dsRNA) gerados durante a replicação podem ser detectados pelos receptores de reconhecimento de padrão (PRRs) das células hospedeiras. RIG-1 detecta ssRNA (PICHLMAIR et al., 2006) e dsRNA (SCHLEE et al., 2009), enquanto MDA5 detecta apenas dsRNA (KATO et al., 2006). A ativação de RIG-1 e MDA5 leva à sinalização das vias de IPS-1 e NF-κB, contribuindo para a expressão de quimiocinas, citocinas, interferons (IFN) tipo I e genes induzidos por interferon (ISGs). Os dsRNA e ssRNA também podem ser detectados, respectivamente, por receptores do tipo toll (TLR) 3 e 7 no compartimento endossomal. Após ativação os TLRs se multimerizam, levando ao recrutamento de TRIF (TLR3) e MyD88 (TLR7). Ambos induzem a ativação e translocação de NF-Kb e fator regulador de IFN (IRF) 3 e 7 para o núcleo. Finalmente, ocorre a expressão de IFNs do tipo I que agem de modo autócrino (mas também parácrino) e atuam através da ligação ao seu receptor (IFNAR), amplificando o estado antiviral celular (KAWAI; AKIRA, 2008).

De forma geral, a resposta imune antiviral é baseada na expressão de IFNs tipo I, sendo essencial no controle das flaviviroses, e diversos modelos murinos deficientes para tais moléculas são utilizados (SAMUEL; DIAMOND, 2005; SHRESTA et al., 2004; YOCKEY et al., 2016). IFNα e IFNβ (tipo I) ativam seu respectivo receptor heterodimérico (IFNAR1/IFNAR2) o que resulta em fosforilação da Janus (Jak) e tirosina (Tyk) quinase, dimerização e translocação nuclear de STAT1 e STAT2, e a transcrição de centenas de ISGs (PERRY et al., 2005).

O ZIKV por sua vez, consegue modular tal via pois evade a resposta de IFN via bloqueio de STAT2. Em células humanas infectadas, a NS5 se liga e direciona STAT2 para degradação proteassomal, porém, é incapaz de se ligar eficientemente

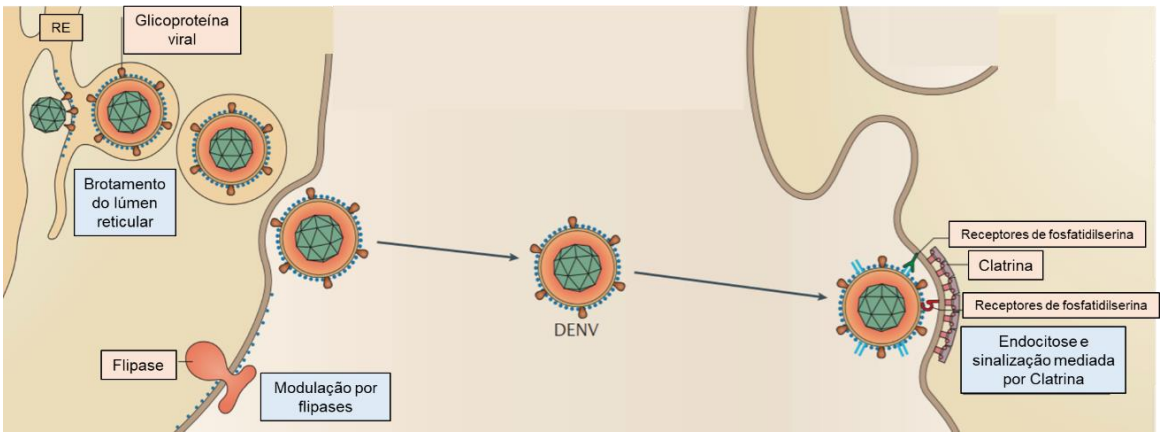
ao Stat2 de camundongo e, portanto, não tem a capacidade de antagonizar a resposta do IFN em modelos murinos (GRANT et al., 2016b). Do mesmo modo, NS5 de DENV também é capaz de se ligar a STAT2 e promover ubiquitinação e degradação (ASHOUR et al., 2009). Isso provavelmente ilustra a necessidade de uma potente inibição da sinalização IFN para o ciclo de vida desse grupo de vírus.

1.3 Mimetismo apoptótico

Após desnudamento do material genético, o vírus inicia sua replicação por meio da montagem do replissomo (complexo formado por suas proteínas não estruturais) no retículo endoplasmático. Uma vez finalizada a tradução de proteínas estruturais e a replicação do genoma viral, a partícula em sí é montada e levada ao complexo de golgi onde é maturada para então ser liberada por exocitose e reiniciar o ciclo infeccioso (ROBY et al., 2015). Interessantemente, durante a tradução e brotamento das proteínas virais no retículo, partes da membrana do retículo são incluídas e se tornam parte do envelope viral. Com isso, as proteínas estruturais E e prM são associadas a porções da membrana ricas em fosfatidilserina (FS) (JEMIELITY et al., 2013a), formando assim o envelope (Fig 1).

A FS no envelope é importante para interação com receptores presentes na membrana das células hospedeiras e pode ter grande relevância para o tropismo, patogenicidade e infectividade viral (MORIZONO; CHEN, 2014). O fosfolipídio é mantido fisiologicamente na face interna da membrana celular por flipases, porém pode ser exposto na face externa da membrana após o início da apoptose num processo mediado pela ativação de scramblases (SEGAWA; NAGATA, 2015). Uma vez na face externa, a FS serve de sinal para a fagocitose de fragmentos apoptóticos, o que auxilia a manutenção da homeostase após o processo de apoptose. Os flavivírus, por sua vez, utilizam esse mecanismo à seu favor ao se ligarem aos receptores de FS das células alvo, realizando assim um mecanismo conhecido como mimetismo apoptótico (PERERA-LECOIN et al., 2013) (Fig 1).

Figura 1. Mimetismo apoptótico durante a infecção por flavivírus.



Flavivírus adquirem o envelope rico em FS por meio do brotamento do retículo endoplasmático. Após deixar as células alvo, infectam células adjacentes via receptores de FS através dos quais são internalizados num mecanismo dependente de clatrina. FONTE (Adaptado de AMARA, A; MERCER, J; 2015).

Atualmente, duas famílias de receptores de fosfatidilserina foram identificadas como relevantes na infecção por flavivírus. São elas: Imunoglobulina de células T e domínio de mucina (do inglês: *T cell immunoglobulin and mucin domain* - TIM) e os receptores de tirosina quinase Tyro3, Axl e Mertk (TAM). Receptores TIM se ligam de maneira direta à FS e têm importância descrita na infecção por DENV (DEJARNAC et al., 2018 LEE; LIAO; LIN, 2005), YFV (MEERTENS et al., 2012a) e WNV(JEMIELITY et al., 2013b), porém pouco se sabe a respeito da sua função na infecção por ZIKV. Por outro lado, os receptores TAM têm seu papel na infecção por ZIKV largamente estudado, e serão descritos detalhadamente a seguir. Via de regra, tanto TIM quanto TAM podem disparar vias intracelulares para favorecer a invasão viral. Dentre estas, podemos citar: endocitose do vírion com auxílio do remodelamento do citoesqueleto, ativação de vias de sobrevivência celular e evasão da resposta imune (OLIVEIRA; PERON, 2019).

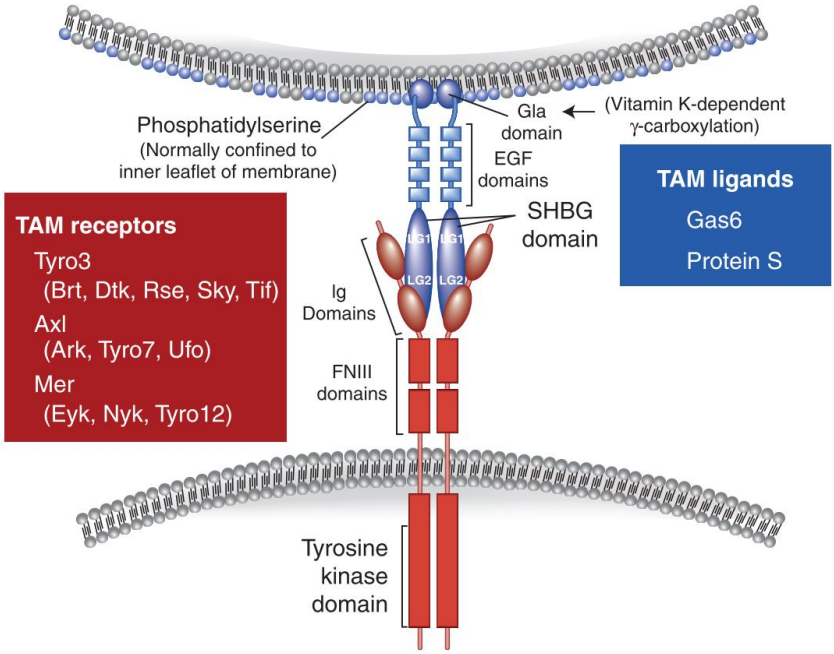
1.4 Receptores TAM (Tyro3, Axl e Mertk)

Tyro3, Axl e Mertk são receptores de tirosina quinase e podem atuar em diversos mecanismos como: regulação da resposta imune inata (LAI; LEMKE, 1991; ROTHLIN et al., 2007); depuração de células apoptóticas (ANDERSON et al., 2003) pela ligação indireta à FS via Gas6 (do inglês: *growth arrest specific 6*) ou Pros1 (Proteína S), as quais são ligantes endógenos solúveis de alta afinidade destes receptores (MEERTENS et al., 2012a). Os receptores TAM são expressos em células dos sistemas imune, nervoso, vascular e reprodutivo, embora em diferentes níveis (LEMKE; ROTHLIN, 2008). Tyro3 é encontrado essencialmente no sistema nervoso

central e atua na mielinização de axônios (BINDER; KILPATRICK, 2009), enquanto Mertk e Axl podem ser encontrados em APCs, como células dendríticas e macrófagos (ZAGÓRSKA et al., 2014) nas quais atuam fundamentalmente na regulação da resposta imune e fagocitose de debris celulares e de células apoptóticas (eferocitose).

Os TAMs apresentam dois domínios N-terminais semelhantes aos de imunoglobulinas (± 110aa) (HEIRING; DAHLBÄCK; MULLER, 2004; SASAKI et al., 2006), seguidos de dois domínios de fibronectina do tipo III, sendo um domínio transmembrana e um domínio citoplasmático de tirosina quinase. Este último é fosforilado após interação com Gas6 ou Pros1, o que leva à ativação de diversas vias de sinalização (Fig. 2).

Figura 2. Estrutura dos receptores TAM e seus ligantes.



Os TAM são compostos por domínios extracelulares de Imunoglobulina (Ig e fibronectina do tipo III (FNIII); e intracelular de tirosina quinase. O contato entre os ligantes e os receptores ocorre pela interação dos domínios Ig aos domínios SHBG (do inglês: *sex hormone binding domain*), presente nos ligantes, os quais também possuem domínios EGF e Gla. Este último precisa ser gama carboxilado para se ligar a FS e ativar os receptores efetivamente. FONTE: (LEMKE, 2013).

Pros1 e Gas6 possuem cerca de 42% de identidade estrutural e estão ambos presentes no plasma numa concentração de 300 nM e 0,2 nM, respectivamente, (EKMAN; STENHOFF; DAHLBÄCK, 2010) sendo que Gas6 tem concentração aumentada durante a sepse (EKMAN et al., 2010). Os ligantes apresentam afinidade diferente por cada um dos TAM; Gas6 tem maior afinidade por Axl enquanto Pros1

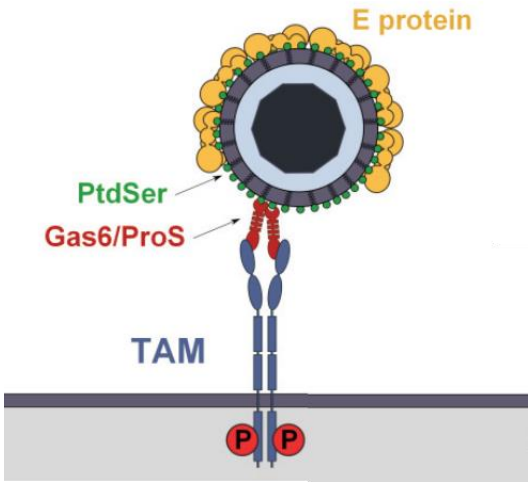
tem maior afinidade por Mertk, não se ligando à Axl (CHEN; CAREY; GODOWSKI, 1997; FISHER et al., 2005). Ambos ligantes são secretados por células dendríticas derivadas de medula óssea (ROTHLIN et al., 2007), macrófagos peritoneais (SEITZ et al., 2007), células de sertoli (WANG, 2005) e células do sistema nervoso central (PRIETO et al., 1999).

Pros1 além de ter função como ligante, também possui importante e bem elucidado papel na cascata de coagulação independente da ligação aos receptores. Esse papel se dá por Pros 1 ser importante anticoagulante pois é um cofator da proteína C que atua como uma protease direcionada aos fatores Va e VIIIa da coagulação (BURSTYN-COHEN; HEEB; LEMKE, 2009; WALKER, 1980). Gas6 por outro lado, não possui qualquer função independente de Tyro3, Axl e Mertk, mas tem papel largamente descrito, junto com Axl, no câncer (revisado em: WU et al., 2018), na autoimunidade (revisado em: BELLAN et al., 2016), diabetes (revisado em: DIHINGIA; KALITA; MANNA, 2017) e desenvolvimento fetal (revisao em: BURSTYN-COHEN, 2017).

A estrutura dos ligantes é basicamente composta por um domínio N-terminal Gla, rico em ácido glutâmico, seguido de 4 domínios EGF (do inglês: *epidermal growth factor*) e um domínio C-terminal SHBG (do inglês: *sex hormone-binding globulin*). Este último se liga ao domínio Ig do receptor e leva à dimerização e fosforilação dos domínios tirosina quinase (ISHIMOTO et al., 2000; KUNO; CHANG, 2007). É importante ressaltar que o domínio Gla é γ-carboxilado, de maneira depende de vitamina-K, sendo esta modificação requerida para interação com FS (HUANG et al., 2003) (Fig.2).

O potencial de Gas6 e Pros1 de se ligar à FS atua formando uma ponte entre os receptores TAM e partículas virais (Fig. 3). Nesse âmbito já foi demonstrado o papel de TAM durante a infecção por ZIKV (MA et al., 2017; PAGANI et al., 2017; RICHARD et al., 2017; WANG et al., 2017), DENV, CHIKV (Chikungunya), EBOV (vírus Ebola) e WNV (BRIANT et al., 2014; JEMIELITY et al., 2013b; MEERTENS et al., 2012b; MORIZONO; CHEN, 2014).

Figura 3. Interação entre Flavivirus e receptores TAM via Gas6/Proteína S e FS.



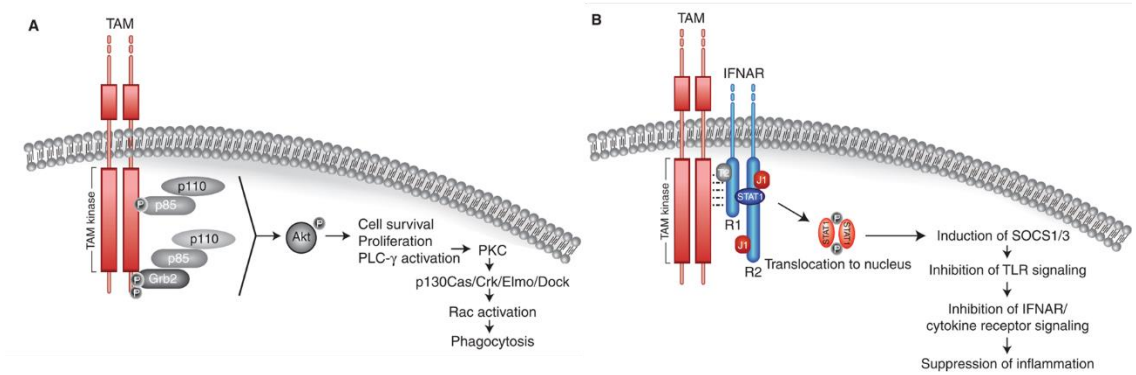
Partículas virais se ligam aos receptores TAM via Gas6 ou Pros1 que formam uma ponte com os receptores e proporcionam a ativação via fosforilação dos domínios citoplasmáticos. FONTE: adaptado de (PERERA-LECOIN, 2013)

A formação do complexo FS-Gas6-TAM permite a ativação dos receptores e disparo de diferentes vias de sinalização intracelulares. A região terminal do domínio intracelular dos receptores TAM é fosforilada e ligada ao domínio SH2 da Grb-2, a qual recruta o complexo fosfatidilinositol 3 quinase (PI3K), resultando na fosforilação e ativação da via de Akt. Pode ocorrer também acoplamento à Fosfolipase C, ERK 1/2, Ras e ativação de MAPK (Fig. 4A). Ocorre a posterior mobilização do citoesqueleto de actina auxiliando na endocitose de partículas virais (SHARMA et al., 2010). Esse mecanismo foi observado na internalização de adenovírus e de flavivírus que dependem da ativação de PI3K e AKT (LI et al., 1998; SANLIOGLU et al., 2000), e ERK 1 e 2 (KATSAROU et al., 2010), respectivamente (Fig. 4A). As vias de PI3K-Akt podem convergir também para a via de mTOR, desencadeando mudanças no metabolismo celular que se correlacionam com a persistência do ZIKV, como demonstrado em amostras de macacos Rhesus (AID et al., 2017).

A fosforilação dos domínios citoplasmáticos dos receptores TAM pode levar ainda à ativação de JAK-STAT. Macrófagos e células dendríticas expressam receptores TAM acoplados a cadeia IFNAR1 (ROTHLIN et al., 2007). A ativação desse complexo resulta na sinalização de JAK e translocação de dímeros de STAT-1 fosforilados do citoplasma para o núcleo, o que leva à transcrição de genes supressores da resposta inflamatória como SOCS-1 (do inglês: *suppressor of cytokine signaling*) e SOCS-3 (Fig. 4B) (ZONG et al., 1996). SOCS funcionam como feedback negativo clássico da sinalização de algumas citocinas e são expressos não somente

via ativação de IFNAR mas também na presença de agonistas de TLR como LPS e DNA CpG. SOCS 1 e 3 bloqueiam atividade quinase de JAK impedindo assim a fosforilação de STAT (AKHTAR; BENVENISTE, 2011) e podem ainda bloquear a ativação de TLRs via bloqueio de Myd88 e NF-kB (NAKAGAWA et al., 2002) (Fig. 4B).

Figura 4. Vias de sinalização dos receptores TAM.



A ativação dos receptores TAM pode levar ao disparo de duas vias distintas. (A) Ativação de Akt que culmina na proliferação celular, sobrevivência e fagocitose. (B) Quando acoplado a cadeira R1 de IFNAR ativa a translocação de dímeros de STAT 1 para o núcleo e transcrição de gene supressores da resposta imune. Todos esses mecanismos podem favorecer a infecção FONTE: Adaptado de (LEMKE, 2013).

Muito interessantemente, foi sugerido que além da indução de SOCS, a ativação do híbrido MERTK-IFNAR pode auxiliar no mecanismo de reestruturação do citoesqueleto, via Rac-1 e, nesse sentido, atuar no fortalecimento das junções de oclusão presentes na barreira hematoencefálica impedindo a passagem de WNV para o cérebro (MINER et al., 2015). No mesmo artigo níveis de citocinas elevados foram identificados no soro dos animais $Axl^{-/-}$ e $Mertk^{-/-}$ o que corrobora com a ideia de que TAM são potentes inibidores da resposta imune via SOCS. Durante infecções virais, SOCS3 foi descrito por auxiliar no desenvolvimento de infecções por HIV por inibir a sinalização de IFNARI levando ao aumento da replicação do vírus em macrófagos (CHENG et al., 2009). Corroborando esses achados, a deficiência de SOCS 1 leva à diminuição da replicação viral na infecção de células HepG2 e de linfócitos periféricos por HCV (BODE, 2003; PERSICO et al., 2007).

Da mesma forma, na infecção de flavivirus, TAMs têm importante papel, como verificado por Meertens *et al*. (2012) na infecção por DENV em células de rim humano (239T). Observou-se que a presença de Gas6 foi capaz de induzir o aumento da internalização viral na presença de Axl com domínios tirosina quinase íntegros. Pros1 também foi elencada como relevante na entrada de partículas de pseudovírus em células endoteliais (MORIZONO et al., 2011a). Pensando nas vias de sinalização

ativadas e seus desdobramentos, os receptores TAM parecem ser cruciais, uma vez que levam à sobrevivência celular, à proliferação e a importante imunossupressão, tornando as células que expressam TAM um abrigo perfeito para a replicação viral.

1.4.1 Receptores TAM e infecção por ZIKV

O envolvimento dos receptores TAM na infecção por ZIKV foi inicialmente descrito por Hamel *et al* (2015) que apontaram o envolvimento de Tyro3 e Axl na entrada do ZIKV em fibroblastos e queratinócitos de pele humana. Posteriormente, muitos estudos evidenciaram o papel dos receptores TAM no curso da infecção por ZIKV. A diminuição da infecção foi demonstrada *in vitro* pelo bloqueio da porção tirosina quinase de Axl por R428 (LIU et al., 2016b; MEERTENS et al., 2017) e pela utilização de um sgRNA (do inglês: *single-guide RNA*) e siRNA (do inglês: *small interfering RNA*) dirigidos contra o receptor (RICHARD et al., 2017). Como já mencionado acerca de outras infecções, Axl pode levar a supressão da resposta IFN do tipo I durante a infecção por ZIKV em astrócitos primários (CHEN et al., 2018). Corroborando esses achados, foi verificado que após infecção por HSV-2 na placenta ocorre aumento da expressão dos receptores TAM, em especial Mertk, levando à diminuição da resposta de IFN tipo I, aumento da infecção por ZIKV e ainda aumento da apoptose de células do trofoblasto (ALDO et al., 2016).

Um estudo ainda mais recente identificou aumento da sobrevida de camundongos Ifnar$^{-/-}$ Axl$^{-/-}$, diminuição da apoptose de células da microglia, diminuição na liberação de IL-1β e consequente melhora do quadro geral da infecção (HASTINGS et al., 2019), demonstrando papel de Axl independente da regulação da via de IFN. Esses dados ressaltam o papel de Axl mais como um modulador da resposta do que como um mero componente na internalização das partículas virais.

Embora muitos artigos tenham evidenciado o papel dos receptores TAM na infecção por ZIKV, intrigantemente, alguns apresentaram resultados opostos (HASTINGS et al., 2017; WELLS et al., 2016a). Por exemplo, abordagens experimentais *in vivo* demonstraram que a replicação viral no testículo é independente da expressão de Axl (MA et al., 2017). Corroborando isso, a panuveíte e o dano retiniano causados pelo vírus também foram independentes na expressão de Axl e Mertk (MINER et al., 2016b). Mais surpreendente, animais deficientes para TAM não apresentaram diferenças quanto à viremia, carga viral tecidual e patologia cerebral, mesmo com diferentes vias de infecção (LI et al., 2017). Entretanto, tais estudos não podem levar ao negligenciamento da função destes receptores no curso da infecção.

Talvez este papel esteja mais voltado para modulação da resposta imune do que na internalização de partículas em sí. Vale destacar também que papel dos ligantes Gas6 e Pros1 em estudos *in vivo* ainda não foi elucidado.

1.5 Susceptibilidade à infecção

Levando em consideração que 80% da população adulta infectada com ZIKV não desenvolve sintomas (PETERSEN et al., 2016) e que apenas 6-12% das mães infectadas por ZIKV podem dar origem a fetos afetados (FRANÇA et al., 2016), é justo pensar que diversos componentes moleculares podem estar envolvidos na susceptibilidade à doença. É cabível ainda pensar que esses fatores estão relacionados ao sistema imune, sua modulação e/ou receptores de internalização viral, e que esses podem ser modulados e expressos de maneira diferente entre os indivíduos frente a infecção.

De fato, modelos murinos utilizados nos estudos da síndrome congênita são na maioria deficientes da resposta de IFN do tipo I (LAZEAR et al., 2016; MINER et al., 2016a; YOCKEY et al., 2016). O que confirma a necessidade de resposta antiviral prejudicada para o estabelecimento da infecção congênita. De maneira interessante, Cugola *et al* (2016) identificaram que NPCs expressam altas quantidades de Axl e são mais susceptíveis à morte gerada pela infecção por ZIKV. Em contrapartida, neurônios expressam menores níveis de Axl e são menos susceptiveis a morte gerada pela infecção. Deveras, tais dados evidenciam mecanismos intrínsecos individuais que podem afetar a infecção no cérebro de fetos, como sugerido por Caires-Júnior *et al* (2018). O grupo indicou que possíveis variações em regiões reguladoras dos genes poderiam levar a alterações epigenéticas e que estas podem ser a chave para o sucesso da infecção por ZIKV em fetos. Tais variações, poderiam por exemplo, culminar em diferentes níveis de expressão de moléculas da resposta antiviral além dos receptores TAM.

Pensando nisso, a hipótese deste trabalho é de que a susceptibilidade à infecção por ZIKV esteja também relacionada a uma maior expressão de receptores TAM e Gas6 em camundongos SJL susceptíveis a infecção congênita por ZIKV, diferentemente de animais C57BL/6 resistentes (CUGOLA et al., 2016b). Confirmando estes resultados, outros estudos já demonstraram diferenças entre as linhagens frente a infecções virais no sistema nervoso central (CHEN et al., 1995; LIBBEY et al., 2008; STEWART et al., 2009). Comparações entre linhagens podem ajudar a compreender melhor a relevância dos receptores TAM na infecção por ZIKV em diferentes

indivíduos, e talvez desvendar a base da patogênese da microcefalia causada pelo ZIKV na linhagem SJL. Sendo assim, neste trabalho estudamos a relevância dos receptores TAM e seu ligante solúvel Gas6 na infecção por ZIKV em camundongos SJL e C57BL/6.

REFERÊNCIAS

AID, M. et al. Zika Virus Persistence in the Central Nervous System and Lymph Nodes of Rhesus Monkeys. **Cell**, v. 169, n. 4, p. 610–620.e14, 2017.

ALDO, P. et al. HSV-2 enhances ZIKV infection of the placenta and induces apoptosis in first-trimester trophoblast cells. **American Journal of Reproductive Immunology**, v. 76, n. 5, p. 348–357, 1 nov. 2016.

ANDERSON, H. A. et al. Serum-derived protein S binds to phosphatidylserine and stimulates the phagocytosis of apoptotic cells. **Nature Immunology**, v. 4, n. 1, p. 87–91, 25 jan. 2003.

ASHOUR, J. et al. NS5 of Dengue Virus Mediates STAT2 Binding and Degradation. **Journal of Virology**, v. 83, n. 11, p. 5408–5418, 1 jun. 2009.

BARBELANNE, M.; TSANG, W. Y. Molecular and Cellular Basis of Autosomal Recessive Primary Microcephaly. **BioMed Research International**, v. 2014, p. 1–13, 2014.

BARJAS-CASTRO, M. L. et al. Probable transfusion-transmitted Zika virus in Brazil. **Transfusion**, v. 56, n. 7, p. 1684–1688, 1 jul. 2016.

BELLAN, M. et al. The Gas6/TAM System and Multiple Sclerosis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 17, n. 11, p. 1807, 28 out. 2016.

BEST, S. M. et al. Inhibition of interferon-stimulated JAK-STAT signaling by a tick-borne flavivirus and identification of NS5 as an interferon antagonist. **Journal of virology**, v. 79, n. 20, p. 12828–39, 15 out. 2005.

BHATNAGAR, J. et al. Zika Virus RNA Replication and Persistence in Brain and Placental Tissue. **Emerging Infectious Diseases**, v. 23, n. 3, p. 405–414, mar. 2017.

BINDER, M. D.; KILPATRICK, T. J. TAM Receptor Signalling and Demyelination. **Neurosignals**, v. 17, n. 4, p. 277–287, 2009.

BOORMAN, J. P. .; PORTERFIELD, J. . A simple technique for infection of mosquitoes with viruses transmission of zika virus. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 50, n. 3, p. 238–242, 1 mar. 1956.

BRASIL, P. et al. Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro. **New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 24, p. 2321–2334, 15 dez. 2016.

BRESSANELLI, S. et al. Structure of a flavivirus envelope glycoprotein in its low-pH-induced membrane fusion conformation. **The EMBO Journal**, v. 23, n. 4, p. 728–738, 25 fev. 2004.

BRIANT, L. et al. Role of skin immune cells on the host susceptibility to mosquito-borne viruses. **Virology**, v. 464, p. 26–32, 2014.

BURSTYN-COHEN, T. TAM receptor signaling in development. **The International Journal of Developmental Biology**, v. 61, n. 3-4–5, p. 215–224, 2 jun. 2017.

BURSTYN-COHEN, T.; HEEB, M. J.; LEMKE, G. Lack of Protein S in mice causes embryonic lethal coagulopathy and vascular dysgenesis. **Journal of Clinical Investigation**, v. 119, n. 10, p. 2942–2953, 1 out. 2009.

CAIRES-JÚNIOR, L. C. et al. Discordant congenital Zika syndrome twins show differential in vitro viral susceptibility of neural progenitor cells. **Nature Communications**, v. 9, n. 1, p. 475, 2 dez. 2018.

CARVALHO, M. D. C. G. et al. Ophthalmological findings in infants with microcephaly and presumable intra-uterus Zika virus infection. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, 2016.

CAUCHEMEZ, S. et al. Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013–15: a retrospective study. **The Lancet**, v. 387, n. 10033, p. 2125–2132, 21 maio 2016.

CHEN, H.-H. et al. A picornaviral protein synthesized out of frame with the polyprotein plays a key role in a virus–induced immune–mediated demyelinating disease. **Nature Medicine**, v. 1, n. 9, p. 927–931, set. 1995.

CHEN, J. et al. AXL promotes Zika virus infection in astrocytes by antagonizing type i interferon signalling. **Nature Microbiology**, v. 3, n. 3, p. 302–309, 2018.

COLAVITA, F. et al. ZIKV Infection Induces an Inflammatory Response but Fails to Activate Types I, II, and III IFN Response in Human PBMC. 2018.

COULOMBIER, D. et al. RAPID RISK ASSESSMENT ECDC internal response team Internal experts in alphabetical order: External experts consulted and acknowledgements. 2015.

CUGOLA, F. R. et al. The Brazilian Zika virus strain causes birth defects in experimental models. **Nature**, p. 1–15, 2016a.

CUGOLA, F. R. et al. The Brazilian Zika virus strain causes birth defects in experimental models. **Nature**, v. 534, n. 7606, p. 267–271, 9 jun. 2016b.

DAVIDSON, A. et al. Suspected Female-to-Male Sexual Transmission of Zika Virus — New York City, 2016. **MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 65, n. 28, p. 716–717, 22 jul. 2016.

DEJARNAC, O. et al. TIM-1 Ubiquitination Mediates Dengue Virus Entry. **Cell Reports**, v. 23, n. 6, p. 1779–1793, maio 2018.

DICK, G. W. A.; KITCHEN, S. F.; HADDOW, A. J. Zika virus. I. Isolations and serological specificity. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 46, n. 5, p. 509–20, set. 1952.

DIHINGIA, A.; KALITA, J.; MANNA, P. Implication of a novel Gla-containing protein, Gas6 in the pathogenesis of insulin resistance, impaired glucose homeostasis, and inflammation: A review. **Diabetes research and clinical practice**, v. 128, p. 74–82, 1 jun. 2017.

DRIGGERS, R. W. et al. Zika Virus Infection with Prolonged Maternal Viremia and Fetal Brain Abnormalities. **New England Journal of Medicine**, v. 374, n. 22, p. 2142–2151, 2 jun. 2016.

DUFFY, M. R. et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. **The New England journal of medicine**, v. 360, n. 24, p. 2536–43, 11 jun. 2009.

ECDC, E. C. FOR D. P. AND C. I. Zika virus transmission worldwide – 9 April 2019. **Ecdc**, n. April, 2019.

EKMAN, C. et al. Plasma concentrations of Gas6 (growth arrest specific protein 6) and its soluble tyrosine kinase receptor sAxl in sepsis and systemic inflammatory response syndromes. **Critical care (London, England)**, v. 14, n. 4, p. R158, 2010.

FAGBAMI, A. H. Zika virus infections in Nigeria: virological and seroepi- demiological investigations in Oyo State. **J. Hyg., Camb**, v. 83, 1979.

FOURCADE, C. et al. Viral load kinetics of Zika virus in plasma, urine and saliva in a couple returning from Martinique, French West Indies. **Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology**, v. 82, p. 1–4, 1 set. 2016.

FRANÇA, G. V. A. et al. Congenital Zika virus syndrome in Brazil: a case series of the first 1501 livebirths with complete investigation. **The Lancet**, v. 388, n. 10047, p. 891–897, 27 ago. 2016.

GAO, D. et al. Prevention and Control of Zika as a Mosquito-Borne and Sexually Transmitted Disease: A Mathematical Modeling Analysis. **Scientific Reports**, v. 6, n. 1, p. 28070, 17 set. 2016.

GORMAN, M. J. et al. An Immunocompetent Mouse Model of Zika Virus Infection. **Cell Host & Microbe**, v. 23, n. 5, p. 672–685.e6, 9 maio 2018.

GRANT, A. et al. Zika Virus Targets Human STAT2 to Inhibit Type I Interferon Signaling. **Cell Host & Microbe**, p. 882–890, 2016a.

HAMEL, R. et al. Biology of Zika Virus Infection in Human Skin Cells. **Journal of Virology**, v. 89, n. 17, p. 8880–8896, 1 set. 2015.

HASTINGS, A. K. et al. TAM Receptors Are Not Required for Zika Virus Infection in Mice. **Cell Reports**, v. 19, n. 3, p. 558–568, 2017.

HASTINGS, A. K. et al. Loss of the TAM receptor Axl ameliorates severe Zika virus pathogenesis and reduces apoptosis in microglia. **iScience**, 2019.

HUANG, M. et al. Structural basis of membrane binding by Gla domains of vitamin K–dependent proteins. **Nature Structural Biology**, v. 10, n. 9, p. 751–756, 17 set. 2003.

IKEJEZIE, J. et al. Zika Virus Transmission — Region of the Americas, May 15, 2015–December 15, 2016. **MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 66, n. 12, p. 329–334, 31 mar. 2017.

JANSSENS, S. et al. Zika Virus Alters DNA Methylation of Neural Genes in an Organoid Model of the Developing Human Brain. **mSystems**, v. 3, n. 1, 2018.

JEMIELITY, S. et al. TIM-family Proteins Promote Infection of Multiple Enveloped Viruses through Virion-associated Phosphatidylserine) TIM-family Proteins Promote Infection of Multiple Enveloped Viruses through Virion-associated Phosphatidylserine. 2013a.

JEMIELITY, S. et al. TIM-family Proteins Promote Infection of Multiple Enveloped Viruses through Virion-associated Phosphatidylserine. v. 9, n. 3, 2013b.

KARIMI, O. et al. Thrombocytopenia and subcutaneous bleedings in a patient with Zika virus infection. **The Lancet**, v. 387, n. 10022, p. 939–940, 5 mar. 2016.

KATO, H. et al. Differential roles of MDA5 and RIG-I helicases in the recognition of

RNA viruses. **Nature**, v. 441, n. 7089, p. 101–105, 9 maio 2006.

KAWAI, T.; AKIRA, S. Toll-like Receptor and RIG-1-like Receptor Signaling. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1143, n. 1, p. 1–20, 1 nov. 2008.

LAI, C.; LEMKE, G. An extended family of protein-tyrosine kinase genes differentially expressed in the vertebrate nervous system. **Neuron**, v. 6, n. 5, p. 691–704, maio 1991.

LAURETI, M. et al. Flavivirus Receptors : Diversity , Identity , and Cell Entry. v. 9, n. September, p. 1–11, 2018.

LAZEAR, H. M. et al. A Mouse Model of Zika Virus Pathogenesis Cell Host & Microbe Resource A Mouse Model of Zika Virus Pathogenesis. **Cell Host & Microbe**, v. 19, n. 5, p. 1–11, 2016.

LEE, C.; LIAO, C.; LIN, Y. Flavivirus Activates Phosphatidylinositol 3-Kinase Signaling To Block Caspase-Dependent Apoptotic Cell Death at the Early Stage of Virus Infection Flavivirus Activates Phosphatidylinositol 3-Kinase Signaling To Block Caspase-Dependent Apoptotic Cell Death. **Journal of virology**, v. 79, n. 3, p. 8388–8399, 2005.

LI, F. et al. AXL is not essential for Zika virus infection in the mouse brain. **Emerging Microbes & Infections**, v. 6, n. 3, p. e16, 2017.

LI, L. et al. Interferon-stimulated genes—essential antiviral effectors implicated in resistance to Theiler's virus-induced demyelinating disease. **Journal of Neuroinflammation**, v. 12, n. 1, p. 242, 24 dez. 2015a.

LIBBEY, J. E. et al. Seizures following picornavirus infection. **Epilepsia**, v. 49, n. 6, p. 1066–1074, 1 jun. 2008.

LINDA J. PIKE, *,‡ et al. Lipid Rafts Are Enriched in Arachidonic Acid and Plasmenylethanolamine and Their Composition Is Independent of Caveolin-1 Expression: A Quantitative Electrospray Ionization/Mass Spectrometric Analysis†. 2002.

LIU, S. et al. AXL-Mediated Productive Infection of Human Endothelial Cells by Zika Virus. **Circulation Research**, v. 119, n. 11, p. 1183–1189, 2016b.

LUPTON, K. Zika virus disease: a public health emergency of international concern. **British Journal of Nursing**, v. 25, n. 4, 2016.

MA, W. et al. Zika Virus Causes Testis Damage and Leads to Male Infertility in Mice Article Zika Virus Causes Testis Damage and Leads to Male Infertility in Mice. **Cell**, v. 167, n. 6, p. 1511–1518.e10, [s.d.].

MA, W. et al. Erratum: Zika Virus Causes Testis Damage and Leads to Male Infertility in Mice (Cell (2016) 167(6) (1511–1524)(S0092867416315379)(10.1016/j.cell.2016.11.016)). **Cell**, v. 168, n. 3, p. 542, 2017.

MARTINES, R. B. et al. Pathology of congenital Zika syndrome in Brazil: a case series. **The Lancet**, v. 388, n. 10047, p. 898–904, 2016.

MAZZON, M. et al. Dengue Virus NS5 Inhibits Interferon-α Signaling by Blocking Signal Transducer and Activator of Transcription 2 Phosphorylation. **The Journal of**

Infectious Diseases, v. 200, n. 8, p. 1261–1270, 15 out. 2009.

MCDONALD, E. M.; DUGGAL, N. K.; BRAULT, A. C. Pathogenesis and sexual transmission of Spondweni and Zika viruses. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 11, n. 10, p. e0005990, 2017.

MEERTENS, L. et al. The TIM and TAM Families of Phosphatidylserine Receptors Mediate Dengue Virus Entry. **Cell Host and Microbe**, v. 12, p. 544–557, 2012a.

MEERTENS, L. et al. Axl Mediates ZIKA Virus Entry in Human Glial Cells and Modulates Innate Immune Responses. **Cell Reports**, v. 18, n. 2, p. 324–333, 2017.

MICHLMAYR, D. et al. CD14+CD16+ monocytes are the main target of Zika virus infection in peripheral blood mononuclear cells in a paediatric study in Nicaragua. **Nature microbiology**, v. 2, n. 11, p. 1462–1470, nov. 2017.

MINER, J. J. et al. The TAM receptor Mertk protects against neuroinvasive viral infection by maintaining blood-brain barrier integrity. **Nature medicine**, v. 21, n. 12, p. 1464–72, dez. 2015.

MINER, J. J. et al. Zika Virus Infection during Pregnancy in Mice Causes Placental Damage and Fetal Demise. **Cell**, v. 165, n. 5, p. 1081–1091, 2016a.

MINER, J. J. et al. Zika Virus Infection in Mice Causes Panuveitis with Shedding of Virus in Tears. **Cell Reports**, v. 16, n. 12, p. 3208–3218, 2016b.

MINER, J. J.; DIAMOND, M. S. Zika Virus Pathogenesis and Tissue Tropism. **Cell Host and Microbe**, v. 21, n. 2, p. 134–142, 2017.

MLAKAR, J. et al. Zika Virus Associated with Microcephaly. **New England Journal of Medicine**, v. 374, n. 10, p. 951–958, 10 mar. 2016.

MORIZONO, K. et al. The soluble serum protein Gas6 bridges virion envelope phosphatidylserine to the TAM receptor tyrosine kinase Axl to mediate viral entry. **Cell host & microbe**, v. 9, n. 4, p. 286–98, 21 abr. 2011a.

MORIZONO, K.; CHEN, S. Y. Role of Phosphatidylserine Receptors in Enveloped Virus Infection. v. 88, n. 8, p. 4275–4290, 2014.

MOTTA, I. J. F. et al. Evidence for Transmission of Zika Virus by Platelet Transfusion. **New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 11, p. 1101–1103, 15 set. 2016.

MUKHERJEE, S. K.; WILHELM, A.; ANTONIADES, C. G. TAM receptor tyrosine kinase function and the immunopathology of liver disease. **American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 310, n. 11, p. G899–G905, 2016.

MUSSO, D. et al. Review Zika virus in French Polynesia 2013-14: anatomy of a completed outbreak. **www.thelancet.com/infection**, v. 18, 2018.

NAKAGAWA, R. et al. SOCS-1 participates in negative regulation of LPS responses. **Immunity**, v. 17, n. 5, p. 677–87, 1 nov. 2002.

OJHA, C. R. et al. Toll-like receptor 3 regulates Zika virus infection and associated host inflammatory response in primary human astrocytes. **PLOS ONE**, v. 14, n. 2, p. e0208543, 8 fev. 2019.

OLIVEIRA, L. G.; PERON, J. P. S. Viral receptors for flaviviruses: Not only gatekeepers. **Journal of Leukocyte Biology**, p. JLB.MR1118-460R, 7 maio 2019.

OLSON, J. G. et al. Zika virus, a cause of fever in Central Java, Indonesia. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 75, n. 3, p. 389–93, 1981.

PAGANI, I. et al. Human Endometrial Stromal Cells Are Highly Permissive To Productive Infection by Zika Virus. **Scientific Reports**, v. 7, n. November 2016, p. 44286, 2017.

PAHO. **PAHO WHO | Regional Zika Epidemiological Update (Americas) December 15, 2016**. Disponível em: <http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=11599:regional-zika-epidemiological-update-americas&Itemid=41691>. Acesso em: 4 nov. 2017.

PANG, I. K.; ICHINOHE, T.; IWASAKI, A. IL-1R signaling in dendritic cells replaces pattern-recognition receptors in promoting CD8+ T cell responses to influenza A virus. **Nature Immunology**, v. 14, n. 3, p. 246–253, 13 mar. 2013.

PAUS, S. et al. Axl/Gas6 Pathway-Inducible α Cells Are Regulated by an IFN-Survival and Migration of Human Dendritic. 2009.

PERERA-LECOIN, M. et al. Flavivirus entry receptors: An update. **Viruses**, v. 6, n. 1, p. 69–88, 2013.

PERRY, A. K. et al. The host type I interferon response to viral and bacterial infections. **Cell Research**, v. 15, n. 6, p. 407–422, jun. 2005.

PETERSEN, L. R. et al. Zika Virus. **New England Journal of Medicine**, v. 374, n. 16, p. 1552–1563, 21 abr. 2016.

PICHLMAIR, A. et al. RIG-I-mediated antiviral responses to single-stranded RNA bearing 5'-phosphates. **Science (New York, N.Y.)**, v. 314, n. 5801, p. 997–1001, 10 nov. 2006.

PINGEN, M. et al. Host Inflammatory Response to Mosquito Bites Enhances the Severity of Arbovirus Infection. **Immunity**, v. 44, n. 6, p. 1455–1469, 21 jun. 2016.

QUICKE, K. M. et al. Zika Virus Infects Human Placental Macrophages. **Cell Host and Microbe**, v. 20, n. 1, p. 83–90, 2016.

RAMOS, H. J. et al. IL-1β Signaling Promotes CNS-Intrinsic Immune Control of West Nile Virus Infection. **PLoS Pathogens**, v. 8, n. 11, p. e1003039, 29 nov. 2012.

RETALLACK, H. et al. Zika virus cell tropism in the developing human brain and inhibition by azithromycin. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 113, n. 50, p. 14408–14413, 2016.

RICHARD, A. S. et al. AXL-dependent infection of human fetal endothelial cells distinguishes Zika virus from other pathogenic flaviviruses. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 114, n. 8, p. 2024–2029, 2017.

ROBY, J. A. et al. Post-translational regulation and modifications of flavivirus structural proteins. **Journal of General Virology**, v. 96, n. 7, p. 1551–1569, 1 jul. 2015.

ROTHLIN, C. V et al. TAM Receptors Are Pleiotropic Inhibitors of the Innate Immune

Response. p. 1124–1136, 2007.

SAMUEL, M. A.; DIAMOND, M. S. Alpha/beta interferon protects against lethal West Nile virus infection by restricting cellular tropism and enhancing neuronal survival. **Journal of virology**, v. 79, n. 21, p. 13350–61, 1 nov. 2005.

SCHLEE, M. et al. Recognition of 5′ Triphosphate by RIG-I Helicase Requires Short Blunt Double-Stranded RNA as Contained in Panhandle of Negative-Strand Virus. **Immunity**, v. 31, n. 1, p. 25–34, 17 jul. 2009.

SCHULER-FACCINI, L. et al. Possible Association Between Zika Virus Infection and Microcephaly — Brazil, 2015. **MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 65, n. 3, p. 59–62, 29 jan. 2016.

SEGAWA, K.; NAGATA, S. An Apoptotic “Eat Me” Signal: Phosphatidylserine Exposure. **Trends in cell biology**, v. 25, n. 11, p. 639–650, 1 nov. 2015.

SHRESTA, S. et al. Interferon-Dependent Immunity Is Essential for Resistance to Primary Dengue Virus Infection in Mice, Whereas T- and B-Cell-Dependent Immunity Are Less Critical. **Journal of Virology**, v. 78, n. 6, p. 2701–2710, 15 mar. 2004.

SMITHBURN, K. C. Neutralizing antibodies against certain recently isolated viruses in the sera of human beings residing in East Africa. **J Immunol**, v. 69, n. 2, p. 223–234, 1952.

SPINDLER, K. R. et al. SJL/J Mice Are Highly Susceptible to Infection by Mouse Adenovirus Type 1. **JOURNAL OF VIROLOGY**, v. 75, n. 24, p. 12039–12046, 2001.

STEFANIK, M. et al. Characterisation of Zika virus infection in primary human astrocytes. **BMC Neuroscience**, v. 19, n. 1, p. 1–8, 2018.

STEWART, K.-A. A. et al. Theiler’s virus infection chronically alters seizure susceptibility. **Epilepsia**, v. 51, n. 8, p. 1418–1428, 1 dez. 2009.

SWAMINATHAN, S. et al. Fatal Zika Virus Infection with Secondary Nonsexual Transmission. **New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 19, p. 1907–1909, 2016.

TABATA, T. et al. Zika Virus Targets Different Primary Human Placental Cells, Suggesting Two Routes for Vertical Transmission. **Cell Host and Microbe**, v. 20, n. 2, p. 155–166, 2016b.

VENTURA, C. V. et al. Zika virus in Brazil and macular atrophy in a child with microcephaly. **The Lancet**, v. 387, p. 2016, 2015.

WALKER, F. J. Regulation of activated protein C by a new protein. A possible function for bovine protein S. **The Journal of biological chemistry**, v. 255, n. 12, p. 5521–4, 25 jun. 1980.

WANG, Z. Y. et al. Axl is not an indispensable factor for zika virus infection in mice. **Journal of General Virology**, v. 98, n. 8, p. 2061–2068, 2017.

WEBER-STADLBAUER, U. Epigenetic and transgenerational mechanisms in infection-mediated neurodevelopmental disorders. **Translational Psychiatry**, v. 7, n. 5, p. e1113, 2017.

WELLS, M. F. et al. Genetic Ablation of AXL Does Not Protect Human Neural Progenitor Cells and Cerebral Organoids from Zika Virus Infection. **Cell Stem Cell**, v.

19, n. 6, p. 703–708, 2016a.

WU, G. et al. Targeting Gas6/TAM in cancer cells and tumor microenvironment. **Molecular Cancer**, v. 17, n. 1, p. 20, 31 dez. 2018.

YOCKEY, L. J. et al. Vaginal Exposure to Zika Virus during Pregnancy Leads to Fetal Brain Infection. **Cell**, v. 166, n. 5, p. 1247–1256.e4, 2016.

YOCKEY, L. J. et al. Type I interferons instigate fetal demise after Zika virus infection. **Sci. Immunol**, v. 3, n. 5, 2018.

ZAGÓRSKA, A. et al. Diversification of TAM receptor tyrosine kinase function. **nature immunology**, v. 15, 2014.

ZANLUCA, C. et al. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 110, n. 4, p. 569–72, jun. 2015.

ZHANG, C. et al. Elevated Plasma Growth Arrest-Specific 6 Protein Levels Are Associated with the Severity of Disease During Hantaan Virus Infection in Humans. **Viral Immunology**, v. 30, n. 5, p. 330–335, 2017.

ZHANG, F. et al. Excretion of infectious Zika virus in urine. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 16, n. 6, p. 641–642, 2016a.

ZHANG, N. et al. Zika Virus Disrupts Neural Progenitor Development and Leads to Microcephaly in Mice. **Cell Stem Cell**, v. 19, n. 1, p. 120–126, 2016b.

ZHAO, Z. et al. Viral retinopathy in experimental models of zika infection. **Investigative Ophthalmology and Visual Science**, v. 58, n. 10, p. 4075–4085, 2017.

ANEXOA **- OLIVEIRA, LG, PERON, JPS**. Viral receptors for flaviviruses: Not only gatekeepers. ***J Leukoc Biol*. 2019; 1- 7. https://doi.org/10.1002/JLB.MR1118-460R.**

DOI: 10.1002/JLB.MR1118-460R

JLB JOURNAL OF LEUKOCYTE BIOLOGY

Check for updates

REVIEW

Viral receptors for flaviviruses: Not only gatekeepers

Lilian G. Oliveira[1] | **Jean Pierre Schatzmann Peron**[2,3]

[1]Neuroimmune Interactions Laboratory, Institute of Biomedical Sciences, Department of Immunology, University of Sao Paulo, São Paulo, Brazil

[2]Immunopathology and Alergy PostGraduate Program, School of Medicine, University of São Paulo, Brazil

[3]Scientific Platform Pasteur, USP, São Paulo, Brazil

Correspondence
Jean Pierre Schatzmann Peron, Av. Prof. Lineu Prestes, 1730 Lab 232 ICB IV, Cidade Universitária São Paulo, SP CEP 05508-000, Brazil.
Email: jeanpierre@usp.br

Abstract

Arboviruses have been a huge threat for human health since the discovery of yellow fever virus in 1901. Arboviruses are arthropod born viruses, mainly transmitted by mosquitoes and ticks, responsible for more than thousands of deaths annually. The *Flavivirideae* family is probably the most clinically relevant, as it is composed of very important agents, such as dengue, yellow fever, West Nile, Japanese encephalitis, and, recently, Zika virus. Intriguingly, despite their structural and genomic similarities, flaviviruses may cause conditions ranging from mild infections with fever, cutaneous rash, and headache, to very severe cases, such as hemorrhagic fever, encephalitis, Guillain-Barré syndrome, and microcephaly. These differences may greatly rely on viral burden, tissue tropism, and mechanisms of immune evasion that may depend on both viral and host genetic factors. Unfortunately, very little is known about the biology of these factors, and how they orchestrate these differences. In this context, viral structural proteins and host cellular receptors may have a great relevance, as their interaction dictates not only viral tissue tropism, but also a plethora on intracellular mechanisms that may greatly account for either failure or success of infection. A great number of viral receptors have been described so far, although there is still a huge gap in understanding their overall role during infection. Here we discuss some important aspects triggered after the interaction of flaviviruses and host membrane receptors, and how they change the overall outcome of the infection.

KEYWORDS

viral entry receptors, *Flavivirus*, TAM, TIM, integrins

1 | INTRODUCTION

Arboviruses are viruses transmitted by insects, mostly ticks and mosquitoes, which pose a huge threat to human health, and have caused millions of deaths since the first discovery of yellow fever in 1900.[1] The increasing proximity of human habitation to the forests, the ease of geographic dislocation, and the appearance of very well-adapted vectors, such as *Aedes aegypti*, are among the main reasons for such phenomena. Flaviviruses are probably the most important type of arboviruses, with around 70 different viruses causing varied diseases. Dengue virus (DENV), yellow fever virus (YFV), West Nile virus (WNV), Japanese encephalitis virus (JEV), tick-borne encephalitis (TBE), and Zika virus (ZIKV) are the most important and the most studied members. Interestingly, flavivirus infection may cause conditions ranging from mild headache, fever, and cutaneous rash, to more severe outcomes, such as hemorrhagic fever, encephalitis, liver failure, Guillain-Barré syndrome, and microcephaly.[2–5] This is clear evidence not only of the epidemiologic and clinical relevance of such pathogens but also of the complexity of their biology in the host organism.

Flaviviruses are enveloped positive-stranded RNA viruses, capable of infecting a wide range of arthropods and mammalian cells either in vitro or in vivo. The relatively simple genome, around 11 Kb long, holds a single open reading frame that codes for structural (capsid

Abbreviations: AKT, serine/threonine kinase; APC, antigen presenting cells; C, capsid; DENV, dengue virus; E, envelope; ED, ectodomains; ER, endoplasmic reticulum; ESCRT-0, endosomal sorting complexes required for transport; FAK, focal adhesion kinase; GAS6, growth arrest specific 6; HMEC-1, human microvascular endothelial cells-1; IFNAR, Type I interferon receptor; Ig, immunoglobulin; ISGs, IFN stimulating genes; JAK, janus kinase; JEV, Japanese encephalitis virus; mTOR, mammalian target of rapamycin; NPCs, neuronal precursor cells; NS, non-structural; PDI, protein disulfide isomerase; PE, phosphatidylethanolamine; PI3K, phosphoinositide 3-kinase; PrM, premembrane; PROS1, protein S; PS, phosphtidylserine; Rac-1, ras-related C3 botulinum toxin substrate 1; RGD, Arginine, Glycine and Aspartate; SHBG, sex hormone-binding globulin; SOCS, suppressor of cytokine signaling; STAM-1, signal transducing adapter molecule 1; STAT, signal transducer and activator of transcription proteins; TAM, TYRO3, AXL and MERTK; TBE, tick-borne encephalitis; TIM, T-cell immunoglobulin and mucin domain; UTRs, untranslated regions; VACV, vaccinia virus; WNV, west nile virus; YFV, yellow fever virus; ZIKV, zika virus.

Received: 24 January 2019 | Revised: 3 April 2019 | Accepted: 10 April 2019

 ©2019 Society for Leukocyte Biology