

TRANSCRIPTÔMICA COMPARATIVA DE INFECÇÕES POR FLAVIVÍRUS NEUROTRÓPICOS REVELA MECANISMOS COMPARTILHADOS DE REGULAÇÃO DE ISOFORMAS DE RNA EM CÉLULAS HUMANAS

REIS C. R.¹; CONCEIÇÃO I. M. C. A.¹; LIMA L. R.²; COELHO S. V. A.²; ARRUDA L. B.²; FRANCO G. R.¹; AGUIAR R. S.¹

¹Departamento de Bioquímica e Imunologia, Universidade Federal de Minas Gerais (Minas Gerais, Brasil).

²Departamento de Virologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro (Rio de Janeiro, Brasil).

E-mail: clarisserezende@gmail.com

A maior parte do genoma humano sofre splicing alternativo, em que diferentes arranjos de éxons e íntrons formam múltiplas isoformas de RNA, ampliando significativamente o potencial genômico. O sistema nervoso exibe a maior diversidade de isoformas de RNA dentre os tecidos humanos, e o splicing e inícios e términos transcricionais alternativos desempenham papéis fundamentais no neurodesenvolvimento, com múltiplas isoformas exclusivas de células neurais. Vírus podem cooptar a maquinaria transcricional do hospedeiro para transcrever RNAs próprios e essa disrupção pode afetar a resposta imune do hospedeiro. Este estudo sequenciou células endoteliais de cérebro humano (HBMEC) infectadas com quatro flavivírus neurotrópicos que causam encefalite, Dengue 2, Zika, Ilheus e Saint-Louis, para investigar seu impacto no processamento de RNA do hospedeiro e seus mecanismos comuns de infectividade e patogenicidade. O RNA foi extraído com depleção ribossomal no pico das infecções para sequenciamento de RNA de leituras curtas; o transcriptoma foi mapeado utilizando *Salmon*, a análise de expressão diferencial foi feita tanto em nível de gene (DESeq2) quanto de transcrito (fishpond/swish) para detectar uso de isoformas alternativas; o pacote *Isoformic*, desenvolvido pelo grupo, foi usado para comparação de isoformas de genes codificadores e não-codificadores. Identificamos 851 genes e quase 9000 transcritos significativamente diferencialmente expressos. 18% desses transcritos possuíam retenção de íntron, 11% eram *nonsense-mediated-decay* e 10%, CDS-undefined, ressaltando o efeito da infecção no splicing alternativo. 205 transcritos estavam superexpressos em todas as infecções, incluindo múltiplas isoformas de *IFIT1/2/3/5* - genes supressores de replicação viral estimulados por interferon - e *OAS3-201/205*, *DDX3X-248* e *DDX3X-259*, transcritos com retenção de íntron, associados ao estímulo de interferon e neurodesenvolvimento. *MALAT1-213* e *MALAT1-224*, lncRNAs essenciais na resposta imune, estavam subexpressos em todas as infecções. Esses resultados demonstram interferência viral na transcrição do hospedeiro e seus efeitos na resposta imune e neuroinflamação, consistente com o perfil encefalítico.

Apoio financeiro: CAPES, CNPq, FAPEMIG.

Palavras-chave: Splicing alternativo; RNA-seq; Isoformas; Transcriptoma; Flavivírus.