

RESUMO APRESENTAÇÃO ORAL CURTA - CAMPUS DUQUE DE
CAXIAS/BIOTECNOLOGIA

**O PAPEL DA HISTONA DEACETILASE 1 (HDAC1) NA REGULAÇÃO DA
EXPRESSÃO GÊNICA DE MACRÓFAGOS HUMANOS: RELEVÂNCIA PARA
O CONTROLE DE INFECÇÕES VIRAIS**

Laís Dos Santos Lacerda (la_cerdala@hotmail.com)

Teresa C. Calegari-Silva Orientadora (teresacalegari@gmail.com)

Ulisses G. Lopes (uligazos@gmail.com)

Macrófagos desempenham papel central na imunidade inata e adquirida e participam do controle e resposta a diversos patógenos. Estas células possuem programas epigenéticos reguladores que definem suas funções centrais e permitem uma rápida resposta a alterações microambientais. As modificações pós-traducionais de histonas como a acetilação, permite o remodelamento da cromatina de forma a expor sequências regulatórias do DNA a fatores transpcionais. Histonas acetiltransferases (HAT) e histonas deacetilases (HDAC) são responsáveis pela manutenção do status de acetilação de histonas. Ensaio de RNAseq realizados pelo nosso grupo utilizando macrófagos THP1 silenciadas para a expressão da HDAC1 (shHDAC1) revelaram um aumento da expressão de um repertório de genes relacionados à resposta antiviral. Dentre estes genes destacam-se: membros da família de GTPases que são expressas em resposta a interferons e outras citocinas pró-inflamatórias conhecidas como proteínas de ligação a guanilato (GBP 1, 3, 4, 5, 7), quimiocinas (CCL1, 2 e 8) e os fatores transpcionais de resposta a interferon; IRF 6 e IRF7. Além disso, também foi observado um aumento da

expressão de genes da família OAS (2'-5'-Oligoadenilato Sintetase). O projeto tem como objetivo caracterizar e confirmar o perfil de expressão gênica exibido pelos macrófagos shHDAC1 e testar a hipótese de que estas células são capazes de controlar a infecção por vírus. Estes monócitos foram diferenciados em macrófagos utilizando PMA. Em posse desse cDNA, foram realizados ensaios de qRT-PCR para a análise dos genes diferencialmente expressos entre THP1 shScr e THP1 shHDAC1. Nestes experimentos, verificamos o aumento da expressão dos genes OAS1, OAS2 e IRF7 nas células silenciadas para HDAC1. Pretendemos repetir os ensaios com esses genes e com os demais da lista. Para avaliar o potencial antiviral das células shHDAC1, foram realizados experimentos de infecção com os vírus da estomatite vesicular (VSV). Resultados preliminares demonstraram que este vírus é capaz de infectar macrófagos THP1 e produzir partículas virais infectivas. Tal observação foi feita em ensaios de formação de placas virais. Como perspectivas, pretendemos desvendar o papel da interface correspondentes a eventos epigenéticos na programação da expressão gênica de macrófagos, bem como na atividade antiviral exibida pelos macrófagos shHDAC1. Esperamos contribuir para o conhecimento de novos mecanismos envolvidos na resposta inata do hospedeiro e, futuramente, explorar neste modelo os efeitos modulatórios de drogas epigenéticas.

Bibliografia:

- Bannister, A. J. and Kouzarides, T., Regulation of chromatin by histone modifications. *Cell Res.* 2011. 21: 381–395.
- Calegari-Silva TC, Vivarini ÁC, Pereira RMS, Dias-Teixeira KL, Rath CT, Pacheco ASS, Silva GBL, Pinto CAS, Dos Santos JV, Saliba AM, Corbett CEP, de Castro Gomes CM, Fasel N, Lopes UG. 2018. *Leishmania amazonensis* downregulates macrophage iNOS expression via Histone Deacetylase 1 (HDAC1): a novel parasite evasion mechanism. *Eur J Immunol.*, 48(7):1188-1198.
- De Ruijter, A. J. M., Van Gennip, A. H., Caron, H. N., Kemp, S. and Van Kuilenburg, A. B. P., Histone deacetylases (HDACs): characterization of the classical HDAC family. *Biochem. J.* 2003. 370:737–49.