

Determinação molecular comparativa de formas de DNA viral em arbovírus de RNA da família Flaviviridae**Comparative molecular determination of viral DNA forms in RNA arbovirus of the Flaviviridae family**

DOI:10.34119/bjhrv3n3-133

Recebimento dos originais:02/05/2020

Aceitação para publicação:03/06/2020

Murilo Tavares Amorim

Estudante, Graduando de Biomedicina do Centro Universitário Fibra

Instituição: Centro Universitário Fibra

Endereço Institucional: Av. Gentil Bitencourt, 1144 – Nazaré, Belém, Pará, Brasil

E-mail:muriloamorimbio@gmail.com

Guísela Beatriz Ribeiro Döwich

Estudante, Graduando de Biomedicina do Centro Universitário Fibra

Instituição: Centro Universitário Fibra

Endereço Institucional: Av. Gentil Bitencourt, 1144 – Nazaré, Belém, Pará, Brasil

E-mail:guidowich2019@gmail.com

Lucas Barbosa de Lima Miranda

Estudante, Graduando de Biomedicina do Centro Universitário Fibra

Instituição: Centro Universitário Fibra

Endereço Institucional: Av. Gentil Bitencourt, 1144 – Nazaré, Belém, Pará, Brasil

E-mail:alucardlucas1997@gmail.com

Renato Gonçalves da Cunha

Estudante, Graduando de Biomedicina do Centro Universitário Fibra

Instituição: Centro Universitário Fibra

Endereço Institucional: Av. Gentil Bitencourt, 1144 – Nazaré, Belém, Pará, Brasil

E-mail:cunha.rg@gmail.com

Caroline Carvalho Pinto

Biomédica, Graduada em Biomedicina do Centro Universitário Fibra

Instituição: Centro Universitário Fibra

Endereço Institucional: Av. Gentil Bitencourt, 1144 – Nazaré, Belém, Pará, Brasil

E-mail:carolccp2@gmail.com

Ádria Jaqueline Sampaio Carvalho

Biomédica, Graduada em Biomedicina pelo Centro Universitário Fibra

Instituição: Centro Universitário Fibra

Endereço Profissional: Lab. Paulo Azevedo, Av. Cmt. Brás de Aguiar, 99 – Batista
Campos, Belém, Pará

E-mail:adriajaqueline2013@gmail.com

Gustavo Moraes Holanda

Orientador

Biólogo, Doutor em Virologia pelo Instituto Evandro Chagas, Docente da Universidade da
Amazônia (UNAMA)

Instituição: Universidade da Amazônia

Endereço Profissional: Av. Sen. Lemos, 2809 - Sacramento, Belém, Pará

E-mail:holandagm@gmail.com

RESUMO

Os vírus transmitidos por artrópodes são causas de importantes doenças humanas ao redor do mundo. Conhecidos como arbovírus, estes circulam entre os animais selvagens, e muitos causam doenças após a transmissão para humanos e animais domésticos de importância agrícola que são hospedeiros incidentais ou sem saída. Diversos arbovírus recentemente aumentaram em importância como patógenos humanos e veterinários, usando uma variedade de mecanismos virais. Nessa perspectiva, para o estabelecimento de infecções persistentes junto à uma cadeia de reações imunológicas que desencadeiam a manutenção da infecção no mosquito, pode-se especular que as sequências de DNA geradas por meio da conversão de RNA flaviviral desempenham algum papel durante e/ou após a replicação viral, o objetivo deste trabalho é realizar um levantamento bibliográfico de modo a determinar a presença de formas de DNA em espécies de arbovírus de RNA da família *Flaviviridae*.

Palavras-Chave: Formas de DNA, Arbovirus, Artrópodes

ABSTRACT

Arthropod-borne viruses are the cause of important human diseases around the world. Known as arboviruses, these circulate among wild animals, and many cause diseases after transmission to humans and agriculturally important domestic animals that are incidental or dead-end hosts. Several arboviruses have recently increased in importance as human and veterinary pathogens, using a variety of viral mechanisms. In this perspective, for the establishment of persistent infections along a chain of immunological reactions that trigger the maintenance of infection in the mosquito, it can be speculated that the DNA sequences generated through the conversion of flaviviral RNA play some role during and / or after the viral replication, the objective of this work is to carry out a bibliographic survey in order to determine in a way the presence of forms of DNA in species of RNA arbovirus of the family *Flaviviridae*.

Keywords: DNA forms, Arbovirus, Arthropods

1 INTRODUÇÃO

Os vírus transmitidos por artrópodes, caracterizam-se como arbovírus e são transmitidos biologicamente pelos hospedeiros vertebrados por vetores de artrópodes hematófagos. Estes, possuem importância epidemiológica em relação a sua distribuição geográfica no mundo, como o Vírus Dengue (DENV) e Chikungunya (CHIKV), que evoluíram e diversificaram a distribuição de cepas virulentas pelos trópicos ocidentais, em condições climáticas específicas que favorecem a sua disseminação, produzindo epidemias frequentes e restritas à centros urbanos. Para tanto, outros arbovírus, a exemplo do Vírus West Nile (WNV) e vírus La Crosse (LACV), estabeleceram a capacidade de tornarem-se epizoóticos a nível continental (WEAVER; REISEN, 2010).

Embora as principais infecções por arbovírus distinguiam-se à nível global, ambas possuem a capacidade de não serem patogênicas ao artrópode e persistirem ao longo da vida, apesar de causar doenças humanas graves. Nessa perspectiva, a resposta imune dos vertebrados à infecção pelo artrópode, tem sido objeto de estudo na perspectiva de possibilitar o controle ao desenvolvimento das doenças (LOPES; NAZAWA; LINHARES, 2014).

Os mecanismos de defesa produzidos pelos artrópodes em resposta à infecção pelos arbovírus de RNA, são determinantes na avaliação da presença de sequências genômicas na forma de DNA relacionadas a vírus de RNA, originadas após a infecção pelos vírus correspondentes ou a partir de partículas com interferência defeituosa (NAG DK; BRECHER; KRAMER, 2016). Tais segmentos, descritos ainda que de forma escassa na literatura, são formas de DNA viral provenientes de RNA pós infecção no organismo, que pode estar relacionada à geração de dsRNA durante a transcrição celular. Em estudos relacionados, surgiu a hipótese da relação direta da persistência viral com a conversão para o DNA viral, apesar de que pouco se sabe acerca da influência desses fragmentos e quais arboviroses possuem essa característica ((NAG DK; BRECHER; KRAMER, 2016; MOYA et al, 2004)

A extrema complexidade da interação entre o genoma, hospedeiro, reservatório e vetor, ainda pouco investigada, promove um debate na busca pelo mecanismo de propagação dessas infecções, a partir de uma perspectiva voltada à compreensão das interações vetor-vírus. Diante disso, para o estabelecimento de infecções persistentes junto à uma cadeia de reações imunológicas que desencadeiam a manutenção da infecção no mosquito, pode-se especular que as sequências de DNA geradas por meio da conversão de

RNA flaviviral desempenham algum papel durante e/ou após a replicação viral (CROCHU; COOK S; ATTOUI H, 2004; NAG; KRAMER, 2017). Para tanto, o referido trabalho visa realizar um levantamento bibliográfico acerca da presença de fragmentos de DNA em espécies de Arbovírus de RNA da família *Flaviviridae*.

2 MÉTODOS

Trata-se de um estudo do tipo observacional, de base exploratória e descritiva e de natureza qualitativa, a partir de levantamento bibliográfico de artigos e periódicos publicados nas Bases de Dados PubMed, Nature e Science Direct. A escolha do material de pesquisa foi feita baseando-se no critério de inclusão por meio do ano de publicação, relevância do tema, impacto da revista de publicação e análise do tema de importância e avaliação do resumo/abstract. Os resultados obtidos foram distribuídos e correlacionados visando obter a geração de hipóteses relacionadas à relação das formas de DNA em distintas espécies de arbovirus.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A extrema complexidade da interação entre o genoma, hospedeiro, reservatório e vetor, ainda pouco investigada, promove um debate na busca pelo mecanismo de propagação dessas infecções, a partir de uma perspectiva voltada à compreensão das interações vetor-vírus. Diversos mecanismos, como a formação de partículas interferentes defeituosas, permanência de material genético viral extracelular e alterações nos processamentos pós tradução foram reiterados como explicações para as infecções persistentes em mosquitos (DONALISIO; FREITAS; ZUBEN, 2017).

Estudos descritos por Nag (2016,2017) indicaram a presença de sequências genômicas de formas de DNA a partir de vírus de RNA não retrovirais em células de artrópodes de arbovírus WNV, CHIKV, DENV e LACV. Destes, não foi possível estabelecer se as formas de DNA estão presentes no genoma ou se são componentes de um elemento de DNA extra cromossômico estável, produzidos por meio de múltiplos eventos de transcrição reversa, gerando lacunas em forma de DNA. Em um viés mais específico, investigações moleculares realizadas por Crochu (2004), proveram a presença no genoma celular de formas de DNA oriundas de uma sequência multigênica de um vírus de RNA não-retroviral em uma célula eucariótica.

Consoante ao descrito, sequências de DNA, denominadas em uma análise primária como elementos virais endógenos, já foram identificadas dentro dos genomas de plantas, mamíferos e insetos, além de permanecerem relacionadas ao genoma de algumas espécies de flavivírus na forma de DNA observadas em mosquitos. Sequências essas, encontradas em células de mosquitos não infectados provavelmente originadas após a infecção pelos vírus de RNA correspondente que foram posteriormente eliminados (KLENERMAN; HENGARTNER; ZINKERNAGEL, 1997).

4 CONCLUSÃO

De um modo geral, em relação ao arbovírus estudados, devido à escassez de estudos que compreendam a busca por sequências relacionadas a formas de DNA em tecidos infectados por vírus de RNA, a busca por estratégias que possam abranger os complexos de replicação viral analisando assim, a manutenção e o estabelecimento de infecções persistentes tornou-se objeto de pesquisa em diversas regiões onde esse tema tornou-se uma questão de saúde pública.

Diante disso, deve ser reforçada a busca por estudos que quantifiquem qual a capacidade do DNA viral reforçar o mecanismo de defesa antiviral mediado por RNA interferente em mosquitos e se a inibição da formação de DNA viral ocasiona a redução de RNA interferente, causando aumento da suscetibilidade a uma resposta imunológica mais específica, na perda da tolerância viral e, conseqüentemente na redução da sobrevivência. Em uma outra perspectiva, foi possível observar que entre todos os vírus, um complemento completo do genoma viral não foi convertido na forma de DNA, mas todos os segmentos na forma de DNA foram gerados por meio de diversos eventos de transcrição reversa.

Em uma última análise, foi possível compreender que nos estudos selecionados, o genoma de RNA dos arbovírus é convertido parcialmente em formas de DNA após a infecção em tecidos de Artrópodes, um complemento completo do genoma permanece em RNA, os produtos da PCR (Reação em Cadeia da Polimerase) de todos os trabalhos descritos foram originados a partir de DNA do genoma do RNA viral e não a partir de qualquer RNA restante na preparação do DNA e que essas sequências podem, a longo prazo e a uma determinada frequência, integrar o genoma do hospedeiro ou interferir na produção de células da linhagem germinativa, o que lança uma nova luz para a compreensão do processo de infecção, evolução e replicação viral.

REFERÊNCIAS

CROCHU S, COOK S, ATTOUI H, et al. **Sequences of flavivirus-related rna viruses persist in dna form integrated in the genome of aedes spp. MOSQUITOES.** JOURNAL OF GENERAL VIROLOGY. 2004; 85(7):1971-1980.

DONALISIO MR; FREITAS ARR; ZUBEN APBV. **Arboviroses emergentes no Brasil: desafios para a clínica e implicações para a saúde pública,** Revista de Saúde Pública, v. 51, p. 30-40, 2017.

KLENERMAN, P; HENGARTNER, H; ZINKERNAGEL, RM, **A non-retroviral RNA virus persist in DNA form** Nature, v. 390, p. 298-301, 1997.

LOPES C, NAZAWA C, LINHARES RE. **General features and epidemiology of emerging arboviruses in brazil.** Instituto Evandro Chagas. Revista Panamazônica de Saúde. 2014;5(3):55-64.

MOYA, A.; HOLMES, E. C.; GONZÁLEZ-CANDELAS, F. **The population genetics and evolutionary epidemiology of RNA viruses.** Nature Reviews Microbiology, v. 2, n. 4, p. 279–288, 2004.

NAG DK, BRECHER M, KRAMER LD. **Dna forms of arboviral rna genomes are generated following infection in mosquito cell cultures.** VIROLOGY 2016; 498 (11):164-171

NAG DK, KRAMER LD. **Patchy dna forms of the zika virus rna genome are generated following infection in mosquito cell cultures and in mosquitoes.** Journal of general virology. 2017;98(11):2731-2737.

WEAVER SC, REISEN WK. **Present and future arboviral threats.** Antiviral research. 2010;85(5):328-345.