

RODRIGUES, R. L. **Modulação da via de sinalização IFN-I/JAK/STAT pela proteína acessória Nef do HIV-1.** 2023. Tese (Doutorado em Biologia Celular e Molecular) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2023.

Resumo em português:

HIV-1 infecta linhagens de linfócitos T CD4⁺, monócitos e macrófagos que expressam o receptor CD4, juntamente com os correceptores CCR5 ou CXCR4. Apesar do HIV-1 interferir na capacidade dessas células sintetizarem interferon do tipo I (IFN-I), indivíduos infectados mantêm níveis elevados de IFN- α no soro. IFN- α/β ativa a via de sinalização JAK/STAT, estimula a síntese de genes estimulados por interferon (ISGs) e induz um estado antiviral, fundamental na resposta e no controle das infecções. No entanto, tratamento de pacientes com IFN-I tem baixa eficiência em conter a infecção pelo HIV-1, sugerindo um possível efeito viral inibitório na via JAK/STAT. Portanto, investigamos como o HIV-1 modula a via de sinalização JAK/STAT. Aqui mostramos que a proteína acessória Nef induz a degradação proteossomal de STAT1, afetando a propagação da cascata de sinalização da via JAK/STAT e a expressão de ISGs antivirais. Estes resultados mostram uma atividade previamente não descrita para a proteína Nef, que permite evadir a proteção antiviral induzida por IFN- α bloqueando a via de sinalização JAK/STAT.

Palavras-chave em português: HIV-1; Nef; Fator de Transcrição STAT1; Via secretória

RODRIGUES, R. L. **Modulation of the IFN-I/JAK/STAT signaling pathway by the protein HIV-1 Nef accessory.** 2023. Tese (Doutorado em Biologia Celular e Molecular) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2023.

Resumo em Inglês:

HIV-1 infects lineages of CD4⁺ T lymphocytes, monocytes and macrophages that express the CD4 receptor, together with the CCR5 or CXCR4 coreceptors. Although HIV-1 interferes with the ability of these cells to synthesize type I interferon (IFN-I), infected individuals maintain high levels of IFN- α in their serum. IFN- α/β activates the

JAK/STAT signaling pathway, stimulates the synthesis of interferon stimulated genes (ISGs) and induces an antiviral state, fundamental in the response and control of infections. However, treatment of patients with IFN-I has low efficiency in containing HIV-1 infection, suggesting a possible viral inhibitory effect on the JAK/STAT pathway. Therefore, we investigated how HIV-1 modulates the JAK/STAT signaling pathway. Here we show that the HIV-1 accessory protein Nef induces the proteasomal degradation of STAT1, affecting JAK/STAT pathway signaling and the expression of antiviral ISGs. These results show a novel activity for the Nef protein, which allows HIV-1 to evade antiviral protection induced by IFN- α by blocking the JAK/STAT signaling pathway.

Palavras-chave em inglês: HIV-1; Nef; STAT1 Transcription Factor; Secretory pathway