

**AO 1695****Caracterização dos sinais de poliadenilação e da regulação por microRNAs em um conjunto abrangente de genes de predisposição ao câncer**

Igor Araujo Vieira; Mariana Recamonde-Mendoza; Isabel Cristina Bandeira da Silva; Delva Pereira Leão; Marina Roberta Scheid; Clévia Rosset; Cristina Brinckmann Oliveira Netto; Patricia Ashton-Prolla - UFRGS

O sinal de poliadenilação (SP) AAUAAA consiste em uma sequência regulatória localizada na região 3' não-traduzida (3'UTR) do mRNA e com papel fundamental no seu processamento. Por outro lado, os microRNAs (miRNAs) representam uma classe de pequenos RNAs não-codificantes que regulam negativamente a expressão gênica. Os objetivos desse estudo foram: (1) identificar os SP em um grupo de genes de predisposição ao câncer (GPC); e (2) identificar miRNAs e/ou famílias de miRNAs potencialmente oncogênicos e supressores de tumor considerando o mesmo grupo de genes. Para caracterizar os SP dos GPC selecionados (n=115) foram utilizados os bancos de dados do NCBI (referência), APADB e APASdb. A busca por miRNAs reguladores de oncogenes (n=17) e genes supressores de tumor (n=81) foi realizada nas fontes de dados experimentais miRTarBase, starBase, TarBase e miRecords. Em relação ao objetivo (1), foi observado que 21 dos 115 GPC não apresentaram SP indicados no NCBI e a maioria dos SP descritos nesse banco (76,7%) possuía a sequência canônica AAUAAA, enquanto 21,8% com o SP variante AUUAAA. Essas frequências não diferiram na estratificação entre SP de oncogenes e genes supressores de tumor. Adicionalmente, foram identificados 2 genes cujos SP constitutivos são hexanucleotídeos menos frequentes: APC (CAUAAA) e FANCG (AGUAAA). Os bancos APADB e APASdb apontaram 103 GPC (89,6%) com evidências de poliadenilação alternativa (mais de um SP funcional), em comparação com uma estimativa anterior de que isso ocorreria em cerca de 50% dos genes humanos, sugerindo uma maior complexidade na regulação da poliadenilação nesses transcritos. Quanto ao objetivo (2), a família de Mirna miR-192 foi significativamente super-representada entre os genes supressores de tumor ( $P < 0,01$ ), mas não entre os oncogenes estudados, sendo potencialmente oncogênica. Em contraste, um número maior de famílias de miRNAs foram fortemente e especificamente associadas com oncogenes: miR-34, -661, -148, -449, -181, entre outras. miR-605 se destacou como um miRNA validado experimentalmente para modular a expressão do gene TP53, no qual mutações germinativas estão associadas com a Síndrome de Li-Fraumeni (SLF). Esse resultado e um estudo recente motivaram nosso grupo a avaliar o SNP funcional rs2043556, localizado no gene que codifica esse miRNA (MIR605), como um potencial modificador de fenótipo na SLF. Esse é o primeiro estudo focado nesse tipo de caracterização abrangente (SP e miRNAs) em GPC. Key Words: Poliadenilação; MicroRNAs; Genes de predisposição ao câncer