

Título: CARACTERIZAÇÃO ABRANGENTE DA SEQUÊNCIA SINAL DE POLIADENILAÇÃO, DA OCORRÊNCIA DE POLIADENILAÇÃO ALTERNATIVA E DA REGULAÇÃO POR MICRORNAS EM GENES DE PREDISPOSIÇÃO AO CÂNCER

Autor: Igor Araujo Vieira^{1,2}, Mariana Recamonde Mendoza³, Isabel Cristina Bandeira da Silva², Delva Pereira Leão¹, Marina Roberta Scheid², Clévia Rosset^{1,2}, Cristina Brinckmann Oliveira Netto⁴, Patricia Ashton-Prolla^{1,2,4}

Instituição: ¹Programa de Pós Graduação em Genética e Biologia Molecular, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Porto Alegre – RS, ²Laboratório de Medicina Genômica, Serviço de Pesquisa Experimental do Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Porto Alegre – RS, ³Instituto de Informática, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Porto Alegre – RS, ⁴Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Porto Alegre – RS

Resumo: 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. O projeto foi aprovado pelo CEP-HCPA (parecer nº 16-0078). 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. 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.

Palavras-chaves: Poliadenilação, microRNAs, genes de predisposição ao câncer.

Agência Fomento: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).