

eP1474**Análise comparativa do perfil de poliadenilação entre genes constitutivos (HOUSEKEEPING) e genes de suscetibilidade ao câncer em humanos**

Igor Araujo Vieira, Delva Pereira Leão, Marina Roberta Scheid, Larissa Brussa Reis, Patricia Ashton-Prolla - UFRGS

A poliadenilação consiste na etapa nuclear de processamento da extremidade 3' dos pré-mRNAs em eucariotos, sendo importante para o seu transporte ao citoplasma, aumento da estabilidade e tradução. Diversas sequências regulatórias geralmente localizadas na região 3' não-traduzida desses transcritos primários apresentam papel fundamental no processo, incluindo o sinal de poliadenilação (SP) canônico AAUAAA e o sítio de clivagem (SC). Adicionalmente, sabe-se que genes humanos podem apresentar sítios de poliadenilação alternativos (SPA), ou seja, mais de um SP e/ou SC funcional. Por outro lado, genes que codificam componentes essenciais da maquinaria celular e apresentam níveis de expressão relativamente constantes em todas as células do organismo são denominados genes constitutivos ou housekeeping (por exemplo, ACTB e GAPDH). O objetivo desse estudo foi comparar o perfil de poliadenilação, especialmente a ocorrência de poliadenilação alternativa, entre genes housekeeping (GH) e genes de predisposição ao câncer (GPC) em humanos. Em uma análise preliminar, foram selecionados a partir de buscas na literatura 53 GH e 117 GPC a serem estudados, e para caracterizar o perfil de poliadenilação desses genes foram utilizados os bancos de dados de poliadenilação APADB e APASdb. A presença de mais de um SP/SC funcional foi identificada em 38 dos 53 GH avaliados (~72%), enquanto que essa parcela aumentou para 105 dos 117 GPC (~90%). Além disso, baseando-se em uma estratificação pelo número de SPA associados a cada gene individualmente, foi verificada uma evidência significativamente mais forte de poliadenilação alternativa no grupo de GPC em comparação com GH ($P < 0,01$; 68,4% dos GPC com 4 ou mais SPA vs. 24,5% dos GH com 4 ou mais SPA). Em contrapartida, estimativas anteriores em escala genômica indicaram que eventos de poliadenilação alternativa ocorrem em cerca de 50% dos genes humanos. Sendo assim, nossos resultados sugerem uma maior complexidade na regulação da poliadenilação em transcritos especificamente derivados de GPC. Corroborando essa hipótese, um padrão alterado de poliadenilação alternativa foi recentemente detectado em diferentes tipos tumorais, consistindo em um mecanismo pós-transcricional que pode aumentar a expressão de oncogenes e favorecer o desenvolvimento de câncer. Como perspectiva, pretende-se avaliar a perda/ganho de sítios de ligação para microRNAs a partir dos dados de utilização diferencial de SPA coletados no presente estudo. Palavras-chaves: poliadenilação alternativa, genes de predisposição ao câncer, genes constitutivos