

Influência da talidomida sobre processos epigenéticos durante o desenvolvimento: avaliação de alvos de teratogenicidade por ferramentas de biologia de sistemas

DUPONT, Ágata de Vargas^{1'2}; VIANNA, Fernanda S. L.^{1'3}

¹Laboratório de Genética Médica e Evolução. Departamento de Genética. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. ²Graduação. Bolsista de Iniciação Científica. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. agatadupont@gmail.com ³Professora. Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular. Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Introdução

A talidomida, embora seja um importante medicamento no tratamento de diferentes tipos de cânceres e doenças de etiologia imunológica, possui efeitos teratogênicos, sendo responsável pela embriopatia da talidomida (TE), caracterizada especialmente por defeitos de redução de membros. Estudos têm sido realizados sobre a susceptibilidade genética associada ao uso de talidomida em humanos e desenvolvimento de TE. Porém, há pouco conhecimento sobre o possível envolvimento de mecanismos epigenéticos na sua teratogenicidade.

Objetivos

O objetivo desse trabalho foi avaliar, através de análises *in silico*, se o uso da talidomida durante a gravidez afeta o epigenoma do feto em desenvolvimento.

Metodologia

Mediante revisão bibliográfica no PubMed (NCBI), selecionamos genes alvos de talidomida e genes da maquinaria epigenética para análise de interações no banco de dados STITCH (EMBL).

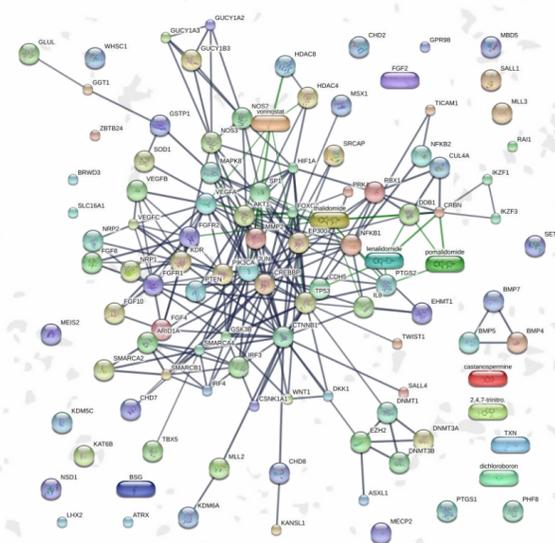
Paralelamente, avaliamos dados secundários de expressão dos genes da maquinaria epigenética em células progenitoras humanas, dois dias após a exposição à talidomida ou solução salina. Esse ensaio, GSE63935, foi obtido através do banco de dados GEO (NCBI), sendo utilizado o pacote *edgeR* do RStudio v.1.1.442 para análise. Este estudo encontra-se aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, sob número 17-0248.

Resultados

Ao analisar as redes, nenhum gene da maquinaria epigenética apresentou interação direta à talidomida, apenas interação com seus genes alvos (**figura 1**). Sete genes alvos de talidomida foram selecionados para elaboração de uma nova rede com genes da maquinaria epigenética, dentre eles seis alvos da talidomida

diretos e um indireto. O alvo indireto, *CTNNB1*, apresentava alto número de interações. Ao analisar a rede formada, observou-se interações entre os dois grupos de genes, sendo que dois genes alvos de talidomida (*SP1* e *CTNNB1*) e três genes da maquinaria epigenética (*ARID1A*, *CHD7* e *CREBBP*) apresentaram notável ontologia com vários fenótipos associados à TE. Através da análise comparativa de expressão dos genes da maquinaria epigenética, três genes apresentaram leve expressão diminuída com valores estatisticamente significativos ($p < 0.05$, ajustado para FDR) quando as células progenitoras humanas foram expostas à talidomida, sendo eles *EZH2*, *NSD1* e *DNMT1*.

Figura 1: Rede de interações entre genes alvos de talidomida e genes da maquinaria epigenética.



Conclusão

Nenhum gene da maquinaria epigenética foi diretamente afetado pela talidomida. Entretanto, este estudo realizou uma análise exploratória de alterações epigenéticas associadas à exposição à talidomida e desenvolvimento da TE que apontou para genes alvos da talidomida pertinentes para futuros estudos. Como perspectiva, pretende-se analisar o padrão de metilação de genes alvos da talidomida em indivíduos com TE através de pesquisas em bancos de dados.

Apoio