



Evento	Salão UFRGS 2018: SIC - XXX SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UFRGS
Ano	2018
Local	Campus do Vale - UFRGS
Título	Influência da talidomida sobre processos epigenéticos durante o desenvolvimento: avaliação de alvos de teratogenicidade por ferramentas de biologia de sistemas
Autor	ÁGATA DE VARGAS DUPONT
Orientador	FERNANDA SALES LUIZ VIANNA

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

Ágata de Vargas Dupont^{1,2}, Fernanda Sales Luiz Vianna^{1,2,3}

¹Laboratório de Genética Médica e Evolução, Departamento de Genética, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; ²Laboratório de Medicina Genômica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre; ³Grupo de Pesquisa em Pós-Graduação, Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Introdução: O epigenoma é particularmente suscetível a mudanças no início da embriogênese, sendo os teratógenos, portanto, um modelo interessante de estudos sobre a programação epigenética em humanos. 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. 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. **Materiais e Métodos:** 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). As redes obtidas com os dados foram comparadas sob nível de confiança 0.400 e 0.700, desconsiderando dados advindos de *textmining* por ausência de evidências experimentais. Selecionamos para análise bibliográfica mais aprofundada genes que apresentaram maior número de interações, além de ontologia com fenótipos associados à TE, como desenvolvimento de membros e sistema cardiovascular. 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. Os valores de p foram ajustados para *false discovery rate* (FDR). 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. 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*. A um nível de confiança 0.400, *NSD1* apresenta interações na rede gerada com os 7 genes alvos de talidomida e a maquinaria epigenética. Tanto *DNMT1* e *EZH2* apresentam interações na rede a um nível de confiança 0.700, o segundo realizando interação com *CTNNB1*. *ESH2* e *NSD1* já foram previamente descritos em síndromes de defeitos de redução de membros. **Conclusão:** Este estudo realizou uma análise exploratória de alterações epigenéticas associadas à exposição à talidomida e desenvolvimento da TE, apontando para novos alvos 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.