



Identificação de sequências candidatas para alvejamento com pequenos RNAs no promotor do gene *ABCB1* humano

Priscila de Sousa Ferreira, Paula Magnelli Mangiavacchi, Mariana da Silva Mendonça, Álvaro Fabrício Lopes Rios e Milton Masahiko Kanashiro

O câncer de mama é o segundo tipo de câncer mais frequente e com uma alta taxa de mortalidade. Estima-se que anualmente um milhão de novos casos sejam diagnosticados colocando a doença como um problema de saúde pública. Apesar de diversos protocolos de quimioterapia, estudos vêm demonstrando a aquisição de quimiorresistência apresentado por alguns tipos de tumores devido à utilização de diferentes quimioterápicos. Nesse contexto, novas abordagens terapêuticas se fazem necessárias. A utilização de pequenos RNAs contra a região promotora do gene *ABCB1* poderia estar auxiliando na reversão do fenótipo de quimiorresistência através da indução do silenciamento epigenético do gene. O objetivo do presente estudo foi identificar as sequências para o alvejamento dos pequenos RNAs na região promotora do gene *ABCB1* e verificar o perfil de expressão nessa região em *MCF-7* (linhagem celular de tumor de mama). Para caracterização *in silico* de possíveis sítios alvos para pequenos RNAs foi utilizado dados de ChIP-seq e Metil-Seq disponíveis no UCSC *Genome Browser* e um algoritmo descrito por Ackley *et al* 2013. O gene *ABCB1* possui dois promotores: um *upstream*, derivado de sequências repetitivas e um promotor *downstream*, onde encontram-se duas CGIs. Foi escolhido como região de busca para sequências candidatas ao alvejamento por pequenos RNAs o promotor *downstream*, devido a dados na literatura científica demonstrarem que o silenciamento gênico induzido por pequenos RNAs pode ocorrer quando alvejadas CGIs. Foram utilizados como critérios de escolha, a sobreposição a sítios de ligação de proteínas argonautas (AGO1 e AGO2) derivadas de dados gerados de ChIP-seq. O perfil de metilação diferencial em linhagens de câncer de mama também constituiu um fator de escolha dos sítios alvos identificados. Foram identificados dois sítios alvos que serão testados *in vitro* para caracterização de sua susceptibilidade a indução de silenciamento gênico induzido por pequenos RNAs e consequente silenciamento transcricional de *ABCB1*.

Palavras-chave: *ABCB1*; Câncer de mama, Quimiorresistência

Instituição de fomento: CNPq, FAPERJ, UENF.