



Expressão monoalélica do gene glutathione S-transferase (GST) theta 1 (*GSTT1*): possível imprinting genômico em gene haplótipo-específico

Cristina dos Santos Ferreira, Ronaldo da Silva Francisco Junior, Enrique Medina-Acosta

Aproximadamente 80% dos genes no genoma humano exibem perfil de expressão bialélica balanceada e estável nos diversos tecidos. A expressão monoalélica pode ser dependente da origem parental (imprinting genômico) ou independente (randômica). O repertório de genes imprintados conhecidos é inferior a 1% dos genes. Tanto a desregulação dos perfis de expressão quanto as mutações em genes imprintados estão associadas a diferentes doenças epigenéticas. A identificação de novos genes imprintados requer estudos de genética, epigenética e transcriptômica. Este trabalho traz como objetivo a identificação genoma abrangente de genes imprintados pelo acúmulo de evidências epigenéticas, centradas na ocorrência de regiões de metilação de DNA alelo-específica (AMRs) em metilomas (BS-Seq) e de expressão monoalélica em experimentos de RNA-Seq, usando banco de dados públicos. As AMRs foram identificadas a partir de 40 metilomas (cobertura >10 reads por CpG e 99% de conversão) utilizando como referência as regiões diferencialmente metiladas (DMRs) e com assimetria gamética de 42 genes sabidamente imprintados. Essas DMRs apresentaram sinais de AMRs em pelo menos 16 metilomas, sendo usado como corte para seleção de 125 genes candidatos. Devido ao fato de DMRs contendo AMRs poder regular o imprinting de loci distantes até 2,3 Mb, analisamos 4,6 Mb centralizando cada AMR para averiguação da expressão alelo-específica (ASE) de 250 mil SNPs do projeto Genotype-Tissue expression (GTEx V7 release). Os valores de ASE foram classificados como monoalélico, consistente com monoalélico, bialélico e consistente com bialélico utilizando scripts em R. A estratégia foi validada em 28 genes sabidamente imprintados. Sessenta genes candidatos a imprinting genômico foram assim identificados, incluindo codantes de proteínas, miRNAs, lncRNAs e retrogenes. Destacamos o gene glutathione S-transferase (GST) theta 1 (*GSTT1*), distante 2 Mb de uma AMR na DMR secundária candidata do retrogene *ABHD17AP5*. *GSTT1* está envolvido na detoxificação de halometanos e químicos industriais. Ele é haplótipo-específico (ausente em 38% da população) e sua ausência confere maior risco de carcinogênese. Na próxima etapa avaliaremos se a expressão monoalélica é origem parental-dependente.

Palavras-chave: *Imprinting* genômico, *GSTT1*, Expressão alelo-específica

Instituição de fomento: CNPq, CAPES