



Perfis de expressão alélica-específica e de enriquecimento de marcas epigenéticas na averiguação de genes candidatos ao *imprinting* genômico

Cleiton Figueiredo Osório da Silva, Ronaldo da Silva Francisco Junior, Jozimara Teixeira de Souza, Cristina dos Santos Ferreira, Douglas Terra Machado, Enrique Medina-Acosta

O *imprinting* genômico é a diferenciação epigenética da origem parental dos cromossomos que resulta no silenciamento estável do alelo materno ou paterno. O silenciamento envolve a metilação diferencial entre o alelo materno e o paterno e o enriquecimento de histonas modificadas em regiões reguladoras, relacionadas aos estados de repressão e ativação da cromatina. Em humanos, a desregulação do *imprinting* genômico, por perda ou ganho das marcas epigenéticas ou pela deleção, duplicação de regiões cromossômicas contendo genes imprintados, causa diversas doenças genéticas graves. O repertório de genes sabidamente imprintados no genoma humano contém aproximadamente 125. Porém, existem mais de 200 genes preditos. Para este trabalho selecionamos 149 genes computacionalmente preditos para averiguar os perfis de expressão alélica de SNPs em indivíduos heterozigotos. Para tal, utilizamos dados públicos de RNA-Seq de 53 tecidos de 573 doadores do projeto Genotype-Tissue Expression (GTEx), disponíveis na plataforma de visualização do UCSC Genome Browser, integrando os valores de expressão alélica-específica (EAE), que é uma métrica da diferença de expressão gênica entre os dois alelos, para cada SNP informativo, de um gene em um indivíduo. A integração foi restrita aos valores de $EAE \geq 0.42$, consistentes com a expressão monoalélica. Os dados foram analisados utilizando um *script* de linguagem R para classificar os genes pelo número de SNPs informativos por tecido. Identificamos 957 SNPs em 122 genes, sendo que 9 genes foram recentemente validados como imprintados. Considerando o maior número de SNPs informativos na maior quantidade de tecidos como um indicativo de *imprinting*, 32 genes foram selecionados para a averiguação de regiões diferencialmente metiladas (DMRs) e de enriquecimento de 31 histonas modificadas nas regiões reguladoras em 16 tecidos primários e 126 linhagens celulares do projeto Roadmap Epigenomics. Dados preliminares indicam que 8 genes não possuem DMRs. Para os genes *SPON2* e *EGFL7* identificamos o enriquecimento de H3K4me3 e H3K4me2, marcas associadas com a ativação transcricional e de H3K27me3, associada com a repressão gênica, nas ilhas CpG que são hipermetiladas. A origem parental alélica será determinada em experimentos de RNA-Seq em núcleos familiares.

Palavras-chave: Imprinting, Expressão-alélica específica, Histonas.
Instituição de fomento: PIBIC/UENF, NUDIM, FAPERJ, CNPq.