

Marcas de metilação de origem materna no gene *WRB* não controlam a expressão alélica imprintada de onze genes localizados no braço longo do cromossomo 21

Douglas Terra Machado, Antônio Francisco Alves da Silva, Filipe Brum Machado, Enrique Medina-Acosta

O *imprinting* genômico é um processo epigenético que resulta na expressão monoalélica origem parental-dependente. Erros que levam a perda de *imprinting* resultam em doenças genéticas severas, o que demonstra que para alguns genes a expressão bialélica constitutiva é deletéria. Os efeitos da expressão monoalélica origem parental-dependente nas aneuploidias autossômicas ainda não foram definidos. Na trissomia 21, onde 95% dos casos são de origem materna, o *imprinting* paterno teria grande impacto na relação genótipo-fenótipo dos acometidos. Regiões de DNA diferencialmente metiladas (DMRs) entre os gametas masculino e feminino controlam o *imprinting* genômico. O gene *WRB*, localizado na região 21q, possui uma DMR. Nosso grupo vem pesquisando na trissomia 21 sobre os efeitos das marcas epigenéticas no cromossomo. O objetivo deste estudo foi determinar se as marcas de metilação de origem materna na DMR do gene *WRB* controlam a expressão alélica imprintada desse gene ou de genes próximos. Para determinar as proporções alélicas de expressão transcricional utilizamos o browser SRA do NCBI e dados públicos de sequenciamento de RNA (RNA-Seq) de estudos de transcriptoma de 15 tecidos primários dissômicos (cérebro, pele, músculo, pâncreas, pulmão, coração, próstata, testículo, ovário, tubo falopiano, rim, tireoide, fígado, cólon e glândula adrenal). Limitamos a análise a 162 SNPs localizados em éxons e em regiões não traduzidas UTRs, cobrindo uma região cromossômica de 4 Mb, centrada no gene *WRB*, que inclui outros 10 genes (*DYRK1A*, *KCNJ15*, *ETS2*, *PSMG1*, *BRWD1*, *HMG1*, *LOC102724757*, *LCA5L*, *SH3BGR* e *BACE2*). Para cada alelo registramos o número de leituras (*reads*) e classificamos as frações alélicas como consistentes com expressão bialélica, monoalélica ou desvio bialélico. Como controle usamos SNPs localizados nos genes *SNURF* e *H19* que são imprintados em todos os tecidos estudados e, portanto, não exibem expressão bialélica. Para pelo menos um SNP no gene *WRB*, identificamos frações alélicas consistentes com padrão bialélico (média de fração alélica variando de 0,49 a 0,51) em cérebro, tubo falopiano, músculo, tireoide, ovário, pele e testículo. Para os genes *DYRK1A*, *KCNJ15*, *ETS2*, *PSMG1*, *BRWD1*, *HMG1*, *LOC102724757*, *LCA5L*, *SH3BGR* e *BACE2* também não observamos efeito de supressão da expressão bialélica em pelo menos um tecido. Concluimos que a DMR de origem materna no gene *WRB* não controla a expressão alélica imprintada de onze genes localizados nos tecidos analisados.

Palavras-chave: Imprinting, Trissomia 21, RNA-seq



Instituição de fomento: CNPq, Faperj, NUDIM