

A Ciência e os caminhos do desenvolvimento

## Estudo de transcriptômica para a investigação de edição de RNA em gêmeos monozigóticos discordantes para a Síndrome de Down

Juan Carlo Santos e Silva, Cristina dos Santos Ferreira, Ronaldo da Silva Francisco Junior, Douglas Terra Machado, Ana Beatriz Garcia, Enrique Medina-Acosta

O estudo da edição de RNA A-I(G) em gêmeos monozigóticos discordantes para a síndrome de Down permite a identificação de genes e variantes que contribuem para o fenótipo sem a interferência de fatores como semelhança genética, sexo e idade. O objetivo deste trabalho é a identificação de sítios diferencialmente editados (editoma) associados a doenças complexas como a síndrome de Down utilizando estudos de RNA-Seq. Neste contexto, as diferenças no editoma entre indivíduos euplóides e trissômicos podem contribuir para o fenótipo clínico da síndrome. Para isso, foi realizada a chamada de variantes em experimentos de RNA-Seq de gêmeos monozigóticos discordantes para a trissomia do cromossomo 21 e posterior averiguação dos sítios com evidência de edição de RNA pelo banco de dados RADAR e posterior aplicação de filtros e cálculos baseados na expressão alelo-específica (ASE) e nos níveis de edição para cada um dos gêmeos. Os resultados identificaram 69491 variantes de nucleotídeo único (SNV) em ambos os gêmeos trissômico e normal, sendo 14491 SNVs com referência do banco de dados RADAR. Após as etapas de filtragem, 4251 sítios de edição de RNA permaneceram significativos. Os resultados sugerem que a extensão da edição e a discrepância entre os gêmeos podem implicar na alteração da expressão monoalélica para bialélica de genes sabidamente imprintados. Por exemplo, o gene imprintado *SNURF*, possui 5 sítios de edição de RNA com expressão bialélica caracterizando uma possível perda do efeito de *imprinting* e 1 sítio discordante entre os gêmeos em iPSC (induced Pluripotent Stem Cell) no qual o gêmeo normal apresentou 32% de edição, enquanto que o gêmeo trissômico 61%. Isso indica que as edições podem conferir a perda do efeito de *imprinting* genômico em alguns genes. Além das discordâncias baseadas em ASE, que identificam pontos discordantes aos extremos, os resultados sugerem que os sítios concordantes por ASE podem ser evidentemente discrepantes quando calculamos os níveis de edição. Análises aprofundadas da implicação e função de genes envolvidos com esse mecanismo são necessárias para a investigação do impacto e da extensão da edição A-I(G) de RNA para com os fenótipos clínicos característicos da síndrome de Down.

Palavras-chave: Edição de RNA, Gêmeos discordantes, Síndrome de Down.

Instituição de fomento: CNPq, FAPERJ, UENF, NUDIM-LBT