

Universidade de São Paulo
Instituto de Física de São Carlos

XI Semana Integrada do Instituto de
Física de São Carlos

Livro de Resumos

São Carlos
2021

Semana Integrada do Instituto de Física de São Carlos

SIFSC 11

Coordenadores

Prof. Dr. Vanderlei Salvador Bagnato

Diretor do Instituto de Física de São Carlos – Universidade de São Paulo

Prof. Dr. Luiz Vitor de Souza Filho

Presidente da Comissão de Pós Graduação do Instituto de Física de São Carlos – Universidade de São Paulo

Prof. Dr. Luís Gustavo Marcassa

Presidente da Comissão de Graduação do Instituto de Física de São Carlos – Universidade de São Paulo

Comissão Organizadora

Arthur Deponte Zutião

Artur Barbedo

Beatriz Kimie de Souza Ito

Beatriz Souza Castro

Carolina Salgado do Nascimento

Edgard Macena Cabral

Fernando Camargo Soares

Gabriel dos Reis Trindade

Gabriel dos Santos Araujo Pinto

Gabriel Henrique Armando Jorge

Giovanna Costa Villefort

Inara Yasmin Donda Acosta

Humberto Ribeiro de Souza

João Hiroyuki de Melo Inagaki

Kelly Naomi Matsui

Leonardo da Cruz Rea

Letícia Cerqueira Vasconcelos

Natália Carvalho Santos

Nickolas Pietro Donato Cerioni

Vinícius Pereira Pinto

Normalização e revisão – SBI/IFSC

Ana Mara Marques da Cunha Prado

Maria Cristina Cavarette Dziabas

Maria Neusa de Aguiar Azevedo

Sabrina di Salvo Mastrantonio

Ficha catalográfica elaborada pelo Serviço de Informação do IFSC

Semana Integrada do Instituto de Física de São Carlos
(11: 06 set. - 10 set. : 2021: São Carlos, SP.)
Livro de resumos da XI Semana Integrada do Instituto de
Física de São Carlos/ Organizado por João H. Melo Inagaki [et al.].
São Carlos: IFSC, 2021.

412 p.

Texto em português.

1. Física. I. Inagaki, João H. de Melo, org. II. Título

ISBN 978-65-993449-3-0

CDD 530

PG158

Estudo da relação entre retenção de íntrons mínimos e câncer

ZUVANOV, L.¹; MARCO, R.¹; AMBRÓSIO, A. L. B.¹

luizazuvanov@usp.br

¹Instituto de Física de São Carlos - USP

A retenção intrônica (RI), antes considerada como erro de processamento do RNA, possui hoje um papel reconhecido na regulação de expressão em células eucarióticas, de modo que seu descontrole é relacionado com o acometimento de patologias. Em câncer, por exemplo, é observado aumento de eventos de RI e contribuição deste fenômeno para a diversidade transcricional verificada entre diversos cânceres. (1) Ademais, em estudo com seis diferentes tipos de câncer, foi observado que eventos de RI ocasionados por mutações pontuais (SNVs) estão relacionados com a diminuição de expressão de genes supressores de tumor. (2) De fato, a relação de SNVs e RI é também corroborada ao verificarmos que SNVs relacionadas a câncer estão enriquecidas em regiões de sequência canônica de reconhecimento do íntron, com aumento expressivo na base G de sítios de splicing acceptor e de sítios constitutivos. Vimos também aumento no número de SNVs em sequências CpG localizadas em íntrons. Estas observações indicam que SNVs são mais frequentes em regiões funcionais dos íntrons de modo a sugerir que levam a mudanças transcricionais relacionadas à malignização das células. Também, quanto menor o tamanho do íntron, maior a proporção de sequências intrônicas contendo SNVs associadas a câncer. Adicionalmente, observamos que íntron mínimos - uma população de íntrons densamente concentrada próxima ao tamanho mínimo observado na espécie - possuem maior proporção de SNVs descritas por ocasionarem RI em câncer. Estes resultados corroboram com o prévio conhecimento de que íntrons com tamanhos curtos apresentam maior probabilidade de retenção. Nesta linha, nossos resultados são indícios de que mutações nestes íntrons possuem maior probabilidade de se localizarem em regiões funcionais e, portanto, de afetarem o reconhecimento destes. Ademais, verificamos uma correlação negativa entre conteúdo GC de íntrons mínimos e a expressão do gene contendo este íntron em células em divisão. Interessantemente, observamos que genes contendo íntrons mínimos com baixo GC% apresentam maior proporção de oncogenes e genes relacionados a resistência de células malignas a tratamentos. Desta maneira, o estudo de íntrons mínimos se mostra particularmente importante para o entendimento de RI e sua relação a condições cancerosas. Neste contexto, pretendemos investigar a distribuição de mutações em câncer em função do tamanho e conteúdo GC do íntron a fim de verificar possíveis relações com a estrutura deste íntron. Além disso, verificaremos a importância de mutações em grupos CpG em diferentes estados de metilação em íntrons mínimos e estudaremos os destinos de transcritos e proteínas derivadas do fenômeno de RI nestes íntrons. Inicialmente, estudaremos esses parâmetros no câncer de próstata devido a prévia associação de aumento de RI à agressividade e resistência a tratamento. Ademais, análises *in vivo* demonstram promissor tratamento deste tipo de câncer com uso de modulador de splicing. (3) O câncer de próstata é bastante estudado, de modo que dados de sequenciamento genômico, transcriptômico e outros são facilmente acessíveis, o que torna nossas análises possíveis. Almejamos, assim, contribuir para um maior entendimento da relação da RI com a formação e progressão de cânceres.

Palavras-chave: Íntrons mínimos. Retenção intrônica. Câncer.

Referências:

1 DVINCE, H.; BRADLEY, R.K. Widespread intron retention diversifies most cancer transcriptomes.

Genome Medicine, v. 7, p. 45, Dez. 2015. DOI: 10.1186/s13073-015-0168-9.

2 JUNG, H. *et al.* Intron retention is a widespread mechanism of tumor-suppressor inactivation. **Nature Genetics**, v. 47, p. 1242–1248, Nov. 2015. DOI: 10.1038/ng.3414.

3 ZHANG, D. *et al.* Intron retention is a hallmark and spliceosome represents a therapeutic vulnerability in aggressive prostate cancer. **Nature Communications**, v. 11, n. 1, p. 1-9, Apr. 2020. DOI: 10.1038/s41467-020-15815-7.