



# ANÁLISE DO PERFIL DAS MUTAÇÕES SOMÁTICAS NOS GENES ATG2A E ATG2B EM CÂNCERES

Nathália Alves Borges<sup>1</sup>, Eduardo Cremonese Filippi Chiela<sup>1,2,3</sup>

1. Grupo de Biologia Celular e Molecular, Unidade de Análises Moleculares e de Proteínas, Hospital de Clínicas de Porto Alegre; 2. PPG Gastroenterologia e Hepatologia, Faculdade de Medicina, UFRGS; 3. Departamento de Ciências Morfológicas, ICBS, UFRGS. [nathaliaalvesborges@gmail.com](mailto:nathaliaalvesborges@gmail.com)

## INTRODUÇÃO e OBJETIVO

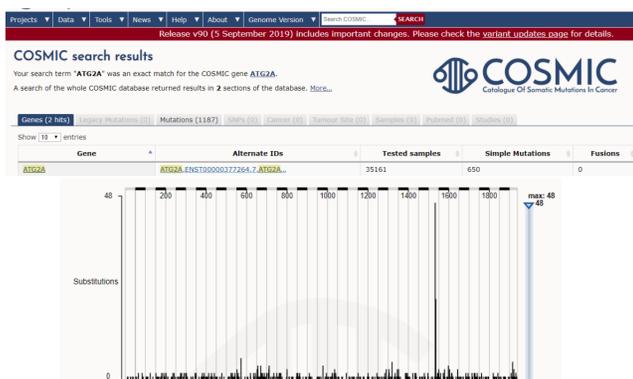
Macroautofagia é um processo de degradação de componentes intracelulares através da via lisossomal. O processo é iniciado pela formação do fagóforo que se fecha originando o autofagossoma, o qual funde com lisossomos levando à digestão dos componentes englobados. Esse processo é dirigido por proteínas da família ATG, envolvidas desde o isolamento da membrana até o fechamento do autofagossomo. O perfil de mutações somáticas nestes genes no câncer é pouco conhecido. Os genes ATG2A e ATG2B são necessários para a iniciação, alongamento e regulação morfológica dos autofagossomos. Previamente observamos que mutações nesses genes estão entre as mais frequentes da família ATG nos principais cânceres, entretanto o perfil dessas mutações é desconhecido.

O **OBJETIVO** do presente trabalho foi determinar o perfil das mutações nos genes ATG2A/B nos principais cânceres humanos.

## METODOLOGIA

Utilizando o site COSMIC (*Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer*), buscamos pelas mutações mais frequentes nos genes ATG2A e ATG2B. O perfil das mutações foi analisado quanto ao tipo e posição de mutação, frequência da mutação, tipo de câncer e patogenicidade.

### 1- Buscar pelos genes de interesse



### 2- Acessar tabela de mutações para o gene selecionado e abrir aba da mutação

Position (AA)	Mutation (CDS)	Mutation (Amino Acid)	Legacy Mutation ID	Count	Mutat
1533	c.4597G>C	p.A1533P	COSM304736	48	Substitution - Miss
1536	c.4607A>C	p.Q1536P	COSM4590568	22	Substitution - Miss
1534	c.4600T>C	p.S1534P	COSM4591960	19	Substitution - Miss
1320	c.3958C>T	p.R1320W	COSM3375901	5	Substitution - Miss
928	c.2933G>A	p.G928E	COSM6497373	4	Substitution - Miss
1598	c.4794G>T	p.K1598N	COSM1676162	4	Substitution - Miss
712	c.2135C>T	p.P712L	COSM6498081	4	Substitution - Miss
1888	c.5653del	p.G1888Afs*2	COSM1355837	4	Deletion - Framesh
523	c.1718G>A	p.R523Q	COSM4622243	4	Substitution - Miss
656	c.1966C>T	p.P656S	COSM1183904	4	Substitution - Miss

### 3- Obter visão geral da mutação - interpretação dos dados

Sample name	Gene name	Transcript	Primary Tissue	Tissue subtype 1	Primary Histology	Histology Subtype 1	Pubmed ID
S2VU14ZT	ATG2A	ENST00000377264.7	Upper aerodigestive tract	Head neck	Carcinoma	Squamous cell carcinoma	25275298
BHY	ATG2A	ENST00000377264.7	Upper aerodigestive tract	Head neck	Carcinoma	Squamous cell carcinoma	25275298
BICR_22	ATG2A	ENST00000377264.7	Upper aerodigestive tract	Head neck	Carcinoma	Squamous cell carcinoma	25275298
CAL27	ATG2A	ENST00000377264.7	Upper aerodigestive tract	Head neck	Carcinoma	Squamous cell carcinoma	25275298
CAL33	ATG2A	ENST00000377264.7	Upper aerodigestive tract	Head neck	Carcinoma	Squamous cell carcinoma	25275298
CRC-3	ATG2A	ENST00000377264.7	Large intestine	NS	Carcinoma	Adenocarcinoma	21892161
DZT	ATG2A	ENST00000377264.7	Thyroid	NS	Carcinoma	NS	-

## RESULTADOS

### Perfil de Mutações em ATG2A/B

Em 35161 amostras de cânceres foram encontradas 650 amostras com mutações em ATG2A. As mutações mais frequentes são mostradas na **Tabela 1**. Para o gene ATG2B, 790 amostras de 35188 apresentaram mutações, sendo as mais frequentes presentes na **Tabela 2**.

TABELA 1. Perfil de mutações do gene ATG2A.

Gene	Posição da Mutação	Mutação (Aminoácido)	Nº de Amostras	Patogenicidade	Distribuição Tecidual (Nº de Amostras)
ATG2A	1533	p.A1533p	48	0.95	HNSCC(23) Bexiga (15) Tireóide (3) SNC (3) Pele (1)
	1536	p.Q1536P	22	0.94	HNSCC (22)
	1534	p.S1534P	19	0.82	HNSCC (17) Bexiga (2)

TABELA 2. Perfil de mutações do gene ATG2B.

Gene	Posição da Mutação	Mutação (Aminoácido)	Nº de Amostras	Patogenicidade	Distribuição Tecidual (Nº de Amostras)
ATG2B	1040	p.K1040Nfs*2	11	n/a	Intestino Grosso (8) Estômago (1) HNSCC (1) Esôfago (1)
	1808	p.F1808Lfs*28	6	n/a	Intestino Grosso

### Efeito das mutações em marcadores de autofagia

Considerando as mutações mais frequentes em ATG2A, observamos que 62 ocorrem em cânceres de cabeça e pescoço (HNSCC). Assim, nós selecionamos 4 linhagens celulares para avaliar a consequência destas mutações na autofagia. A **Tabela 3** mostra as linhagens de HNSCC a serem utilizadas no estudo. Alguns trabalhos tem avaliado a presença de marcadores de autofagia nestas linhagens diante de diferentes Estímulos, conforme mostrado na **Tabela 4**.

TABELA 3. Linhagens celulares de HNSCC e presença de mutações em ATG2A/B.

Gene	SCC4	SCC9	SCC25	CAL27
ATG2A	p.A1533P	✓	✓	✓
	p.Q1536P	✓	✓	✓
	p.S1534P	✓	✗	✓
ATG2B	p.K1040Nfs*2	✗	✗	✗
	p.F1808Lfs*28	✗	✗	✗

Tabela 4. Linhagens celulares, indutores de autofagia e metodologia de avaliação encontrados na literatura.

Linhagens Celulares	Indutor de Autofagia	Metodologia de Avaliação da Autofagia
SCC4	RAD001	LC3 I/II
	Nimbolida	LC3 I/II
	CZ415	LC3 I/II, p62
SCC9	Tanshinone	LC3 I/II, LC3 IHQ
	Metotrexato	LC3 I/II, GFP-LC3
	Melatonina	LC3 I/II
	Erufofina	LC3 I/II
SCC25	Areca Nut	LC3 I/II, LC3 IHQ
	Erufofina	LC3 I/II
	Luminacin	LC3 I/II
	Hipóxia	LC3 I/II
CAL27	Embelin	LC3 I/II, AO
	Cloroquina	LC3 I/II
	Cisplatina	LC3 I/II
	Fisetina	LC3 I/II, AO, p62

## PERSPECTIVAS

Estudar o impacto das mutações de ATG2A/B na estrutura e função das proteínas utilizando ferramentas de bioinformática e ensaios *in vitro*.