



**Universidade:
presente!**

UFRGS
PROPEAQ



XXXI SIC

21. 25. OUTUBRO • CAMPUS DO VALE

Evento	Salão UFRGS 2019: SIC - XXXI SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UFRGS
Ano	2019
Local	Campus do Vale - UFRGS
Título	ANÁLISE DO PERFIL DAS MUTAÇÕES SOMÁTICAS DOS GENES ATG EM CÂNCERES HUMANOS: FOCO NOS GENES ATG2A E ATG2B
Autor	NATHÁLIA ALVES BORGES
Orientador	EDUARDO CREMONESE FILIPPI CHIELA

ANÁLISE DO PERFIL DAS MUTAÇÕES SOMÁTICAS DOS GENES ATG EM CÂNCERES HUMANOS: FOCO NOS GENES ATG2A E ATG2B

Nathália Alves Borges¹, Eduardo Cremonese Filippi Chiela^{1,2,3}

1. Laboratório 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.

Macroautofagia é um processo de degradação de organelas envelhecidas ou danificadas, patógenos intracelulares e complexos protéicos através da via proteolítica lisossomal, com o objetivo de manter a homeostase celular. O processo é iniciado pela formação do fagóforo, que alonga-se e fecha-se originando o autofagossomo, estrutura de membrana dupla onde os componentes celulares são englobados. Esse processo, chamado de etapa inicial da autofagia, é dirigido por proteínas da família ATG. Após, ocorre a fusão do autofagossomo com lisossomos levando a digestão dos componentes englobados. Alterações no mecanismo de autofagia parecem ser importantes na carcinogênese da maioria dos cânceres humanos. Entretanto, o perfil de mutações dos principais genes envolvidos na autofagia é pouco ou nada explorado na literatura **OBJETIVO:** caracterizar as mutações em genes ATG nos principais cânceres humanos. **METODOLOGIA:** utilizando a base de dados online COSMIC (*Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer*), foi realizada a busca pela frequência de mutações dos genes ATGs nos principais cânceres humanos. Após screening inicial para 18 genes, a busca do perfil das mutações voltou-se para os genes ATG2A e ATG2B, buscando amostras mutadas para cada um dos genes. O perfil das mutações foi analisado quanto ao tipo e região de mutação, frequência da mutação nas amostras, distribuição tecidual e patogenicidade. **RESULTADOS:** considerando os 12 tipos de câncer mais frequentes em humanos, os genes ATG2A e ATG2B apresentaram-se como os mais frequentemente mutados em todos tipos tumorais, com incidência muito superior aos demais. A partir deste resultado, passamos a explorar as características das mutações destes genes nos 33 tipos de cânceres humanos disponíveis no COSMIC. Em 47189 amostras de cânceres foram encontradas 529 amostras com mutações no gene ATG2A. Duas mutações nesse gene se mostraram mais frequentes: a mutação Q1536 esteve presente em 22 amostras, todas de cânceres de cabeça e pescoço, e a mutação S1534P foi encontrada em 19 amostras (17 cânceres de cabeça e pescoço, 2 câncer de bexiga). Ambas mutações são do tipo *misense* com alteração dos aminoácidos Glutamina e Serina por Prolina. Dada a estrutura química diferente entre os aminoácidos mutados, a predição FATHMM de patogenicidade dessas mutações mostrou score de 0.94 e 0.82, respectivamente, sugerindo alta probabilidade de alteração da função protéica com as mutações. Considerando o gene ATG2B, 448 das 47215 amostras presentes no COSMIC apresentaram mutações para este gene. A mutação mais frequente está presente em 11 amostras sendo uma deleção frameshift que ocorre na posição 1040 do gene de patogenicidade desconhecida e com maior frequência no intestino grosso mas também presente em amostra tecidual de esôfago e estômago. **PERSPECTIVA:** Os genes ATG2A e ATG2B possuem papel na etapa inicial da autofagia sendo necessários para a formação e regulação morfológica dos autofagossomos. Estudar o impacto dessas mutações na estrutura e função da proteína utilizando ferramentas de bioinformática. Avaliar o perfil de mutações de ATG2A em linhagens tumorais e a resposta dessas células a compostos químicos indutores de autofagia.