

A METILAÇÃO E DESMETILAÇÃO DO TECIDO INFLUENCIA A SÍNTESE DE DNA POLIMERASES COM ATIVIDADE TRANSLEÇÃO (TLS), CONTRIBUINDO PARA A GÊNESE DE ANORMALIDADES CROMOSSÔMICAS NA SÍNDROME MIELODISPLÁSICA

Leticia Rodrigues Sampaio, Gabrielle Melo Cavalcante, Ramon César Oliveira Ribeiro, João Victor Alves Cordeiro, Lara de Holanda Jucá Silveira, Ronald Feitosa Pinheiro

A metilação do DNA é caracterizada por uma modificação na base nitrogenada da citosina, onde um grupo metil é inserido pela ação das metiltransferases de DNA, originando 5-metilcitosina (5mC). A metilação do DNA tem sua distribuição influenciada pelos processos de desmetilação do DNA, que ocorrem passivamente por diluição após a replicação do DNA durante a divisão celular ou por um processo ativo iniciado pelas enzimas chamadas TET. Essas enzimas são responsáveis pela conversão catalítica de 5mC em 5-hidroximetilcitosina (5hmC). A síndrome mielodisplásica (SMD), o câncer mais comum da medula óssea em idosos, foi associada à desregulação epigenética. A metilação anormal do sítio do promotor é muito comum em SMD e o número de genes envolvidos é aumentado nos estágios avançados da doença. Neste trabalho, avaliamos biópsias de medula óssea (para metilação/hidroximetilação de DNA de tecido) em 73 pacientes de SMD e 10 controles e 30 amostras de medula óssea (para expressão gênica) de pacientes com SMD. A imunoexpressão de 5mC foi maior em pacientes com anormalidades cromossômicas do que em pacientes com cariótipo normal ($p=0,022$). Observamos uma razão 5mC/5hmC, um marcador de desmetilação, mais alta em: pacientes com SMD frente ao grupo controle ($p=0,039$); pacientes classificados com subtipos de alto risco em comparação com subtipos de baixo risco ($p=0,040$); pacientes >60 anos frente aos pacientes com ≤ 60 anos bem como pacientes com presença de diseritropoiese ($p=0,001$). À medida que a imunoexpressão de 5mC aumenta, as expressões de POLH ($p=0,000$), POLQ ($p=0,001$), PCNA ($p=0,020$), POLK ($p=0,036$) e REV1 ($p=0,049$) diminuem. A hipermetilação, demonstrado por 5mC elevados, aumenta a instabilidade genômica ao diminuir a expressão de genes supressores de tumor responsáveis pela manutenção do alinhamento cromossômico, a correta progressão da metáfase e o reparo do DNA. Os níveis elevados de 5mC/5hmC sugerem uma baixa desmetilação no DNA. Esta pesquisa foi apoiada pelo CNPq.

Palavras-chave: Síndrome mielodisplásica. Metilação. Polimerases Translesão. Anormalidades Cromossômicas.