

## **AValiação da expressão de genes da via de autofagia induzidas por ácido valpróico, com e sem rapamicina, a partir de dados de transcriptomas**

*Thayne Woycinck Kowalski, Patrick Ignacio Dutra, João Vitor Pacheco Foletto, Arthur Bandeira de Mello Garcia, Clévia Rosset*

**Introdução/Fundamentos:** O ácido valpróico (VPA) é um medicamento utilizado especialmente no tratamento da epilepsia, transtornos de humor e da enxaqueca. Seu sítio de ação não é muito bem estabelecido, tampouco as muitas vias celulares que este fármaco pode interagir. Dentre os vários mecanismos sugeridos inclui-se a regulação da autofagia. O presente estudo contemplou também a rapamicina. Seu mecanismo de ação funciona inibindo a atividade da proteína mTOR, atuando, portanto, diretamente, no processo da autofagia. **Objetivos:** Avaliar as alterações de expressão dos genes da via de autofagia induzidas por VPA a partir de dados de transcriptoma disponíveis em bancos de dados públicos, comparando com alterações de expressão induzidas por rapamicina. **Delineamento/Métodos:** Foi realizada uma busca no repositório Gene Expression Omnibus (GEO) por transcriptomas de células neurais humanas que avaliassem os fármacos VPA e rapamicina no mesmo ensaio. Apenas um estudo preencheu os critérios de inclusão, o GSE241903, havendo amostras de células expostas a VPA (n=3), VPA e rapamicina (n=3) e solução salina (n=3). As amostras foram alinhadas no servidor useGalaxy pelo Bowtie2, usando-se o genoma de referência hg38. A contagem foi realizada com a ferramenta featurecounts e a expressão diferencial foi calculada em linguagem R pelo pacote edgeR. **Resultados:** 1978 genes estavam diferencialmente expressos em exposição à VPA, sendo 14 da via de autofagia. Na presença de VPA e rapamicina, havia oito genes da via de autofagia de um total de 1163 genes diferencialmente expressos, sendo somente um exclusivo da exposição combinada com rapamicina (*TEX264*). Os genes da autofagia alterados por VPA (com e sem rapamicina) possuem diferentes funções dentro desse processo. Como exemplo, o gene *C9orf72* interage com as proteínas Rab que possuem papel do transporte de vesículas na autofagia, o gene *SPATA18* contribui para a lise de proteínas oxidadas das mitocôndrias, o gene *TFEB* é um gene regulador positivo da autofagia, o gene *TMEM74* está envolvido na macroautofagia e o gene *CREG1* auxilia no controle transcricional da diferenciação e crescimento celular. Ainda, o gene *RUFY4*, com expressão alterada exclusivamente na exposição à VPA sem rapamicina, é um regulador positivo da macroautofagia. **Conclusões/Considerações finais:** O VPA altera a expressão de genes da via de autofagia, porém esse efeito precisa ser melhor estudado. Como perspectiva, serão realizadas análises em outros tipos celulares.