

## PREDIÇÃO DE INTERAÇÃO ENTRE LNCRNA COM ONCOGENES E ONCOPROTEÍNAS: ANÁLISE IN SILICO

Vitor Teixeira da Silva<sup>1</sup>, José Cosme Neto<sup>1</sup>, Clairton Marcolongo Pereira<sup>2</sup>, Joamyr Victor Rossini Júnior<sup>3</sup>, Sarah Fernandes Teixeira<sup>4</sup>, Rafael Mazioli Barcelos<sup>5</sup>.

<sup>1</sup> Graduando em Medicina - UNESC; <sup>2</sup> Médico Veterinário doutor em Sanidade Animal, professor do curso de Medicina – UNESC, <sup>3</sup> Biólogo doutor em Bioquímica Estrutural e Fisiológica, professor do curso de Medicina – UNESC, <sup>4</sup> Farmacêutica doutora em Ciências (Farmacologia), professora do curso de Medicina – UNESC, <sup>5</sup> Biólogo doutor em Bioquímica Aplicada, professor do curso de Medicina – UNESC

### INTRODUÇÃO

O lncRNA (RNA de cadeia longa não codificante) é um tipo de RNA pouco conhecido que vem sendo estudado com maior frequência nos últimos anos. Ainda há muitas particularidades a serem descobertas a seu respeito, mas já demonstrou possuir diversas interações no organismo humano, inclusive com o material genético, com oncogenes e, conseqüentemente, oncoproteínas. No contexto oncológico, suas interações variam desde supressão tumoral até a estimulação proliferativa, havendo importância para o avanço da compreensão dos mecanismos moleculares envolvidos no desenvolvimento e na remissão de um câncer.

### OBJETIVO

Este estudo tem como objetivo pesquisar possíveis interações moleculares entre lncRNA com proteínas ou genes envolvidos nas diversas etapas de crescimento e desenvolvimento carcinogênico, além de discriminar as interações que são pró-oncogênicas das que são supressoras tumorais.

### METODOLOGIA

Realizou-se amplo estudo em bioinformática com utilização das linhas de comandos do sistema operacional linux, além de aplicativos como *python3*, *blastn* e as bases de dados de genoma humano depositadas no NCBI (National Center for Biotechnology Information) e NONCODEv6. Foram utilizados sequências *fasta* de dois softwares de montagem de genoma obtidos em estudos prévios, *Trinity* e *Clc*, para realizar o pareamento com sequências de lncRNA do genoma humano obtido das bases de dados supracitadas. Posteriormente, foi realizado o *blastn* deste pareamento, então obtido os resultados e organizados em tabelas, destacando as interações mais promissoras. Analisamos a provável função biológica do lncRNA selecionado por meio de publicações científicas colhidas no NCBI e, por fim, foi utilizado o banco de dados RPISeq para predição de interação RNA-proteína. Para avaliar probabilidades de interação, valores acima de 0,5 são considerados positivos, isso é, a sequência de RNA testada possui probabilidade alta de interação com a proteína de interesse. Dessa forma, as sequências testadas obtiveram valores acima de 0,5, o que indica que todas elas possuem potencial para interagir com as proteínas dos matches.

### DISCUSSÃO E RESULTADOS

No grupo de sequências da *Trinity* foram selecionadas 10 interações. Em duas foram obtidos resultados compatíveis com Mola Hidatiforme, porém, não foi possível esclarecer o mecanismo de participação dos lncRNAs nesse tumor; uma interação constatou relações do gene LINC00623 com adenocarcinoma de pulmão, através do miR-1207-5p, promovendo crescimento tumoral por meio de ações em vias de sinalização PI3K/Akt e também com valor prognóstico desfavorável para a doença, além disso, o lncRNA ENST00000457645 possui atividades relacionadas à reversão da resistência à Cisplatina em células de câncer de ovário CP70. Também foi revelado uma significativa interação relacionada a variantes de *splicing alternativo* em genes relacionados ao câncer gástrico. Em outra interação houve relação do lncRNA exossomal SENP3-EIF4A1 no processo de supressão tumoral em células de carcinoma hepatocelular por meio de indução à apoptose através do antagonismo ao miR-9-5p.

No grupo de pareamentos da *Clc* foram selecionadas 5 interações, em três delas houveram resultados compatíveis com Mola Hidatiforme, contudo, sem encontrar o mecanismo correto dos lncRNAs. Em outra interação foi possível analisar a mesma relação obtida na *Trinity* entre o lncRNA SENP3-EIF4A1 e o carcinoma hepatocelular. Em ambos grupos houveram interações sem significado biológico.

**Tabela 1.** Melhores interações (best hits) selecionadas pelo *blastn* e posteriormente pelos autores, com enfoque nas interações do adenocarcinoma de pulmão, câncer de ovário, câncer gástrico e carcinoma hepatocelular.

TRINITY:						
query id	% Identidade	Comprimento	Cromossomo	Câncer / Tumor	ncRNA	Gene
trinity_5013	100.00	216	1	Pulmão / Ovário / Gástrico	lncRNA	LINC00623
trinity_27952	100.00	145	6		lncRNA	LOC124901298
trinity_30534	100.00	67	1		lncRNA	LOC105379574
trinity_25610	99.54	216	14	Mola Hidatiforme	lncRNA	LOC105370531
trinity_27959	98.33	60	6		lncRNA	LOC124901298
trinity_1987	95.55	247	17	Carcinoma Hepatocelular	lncRNA	SENP3-EIF4A1
trinity_27957	92.11	76	6		lncRNA	LOC124901298
trinity_2452	91.55	71	11	Mola Hidatiforme	lncRNA	LOC105369498
trinity_27954	91.36	81	6		lncRNA	LOC124901298
trinity_29651	90.05	201	19		lncRNA	ZNF132-DT
CLC:						
clc_43203	100.00	240	16		lncRNA	PKD1P1-NPIPA5L
clc_44162	100.00	97	1	Mola Hidatiforme	lncRNA	LOC112268274
clc_16593	99.11	225	11	Mola Hidatiforme	lncRNA	LOC124902640
clc_35181	98.02	253	14	Mola Hidatiforme	lncRNA	LOC105370531
clc_41277	95.55	247	17	Carcinoma Hepatocelular	lncRNA	SENP3-EIF4A1

**Tabela 2.** Interações proteicas encontradas no RNA-Protein Interaction Prediction (RPISeq) com os lncRNAs estudados à partir da base de dados NCBI.

TRINITY:						
query id	Match NCBI	RPISeq	Câncer / Tumor	ncRNA	Gene	
trinity_5013	NR_024510.2	Proteína Bax (Interaction probabilities = RF: 0.9 / SVM: 0.95)	Pulmão / Ovário / Gástrico	lncRNA	LINC00623	
trinity_1987	NR_037926.1	Proteína caspase-3 (Interaction probabilities = RF: 0.65 / SVM: 0.92)	Carcinoma Hepatocelular	lncRNA	SENP3-EIF4A1	
clc_41277	NR_037926.1	Proteína ZFP36 (Interaction probabilities = RF: 0.9 / SVM: 0.63)	Carcinoma Hepatocelular	lncRNA	SENP3-EIF4A1	

### CONCLUSÕES

Foram encontradas interações do gene LINC00623 na progressão do adenocarcinoma de pulmão através do miR-1207-5p e, também, a regulação em células CP70 do câncer ovariano por meio do lncRNA ENST00000457645, além de interações supressoras entre o lncRNA exossomal SENP3-EIF4A1 e células do carcinoma hepatocelular, antagonizando a ação do miR-9-5p. Estudos *in vitro* são necessários para testar a interação destes lncRNA com os alvos gênicos, bem como as proteínas.

### REFERÊNCIAS

- LIN, Ya *et al.* Discriminative and prognostic significance of LINC00623 for lung adenocarcinoma. *Annales de Biologie Clinique*, v. 81(6), p. 591-601, 24 Feb. 2024.
- WANG, Jianchu *et al.* Exosome-transmitted long non-coding RNA SENP3-EIF4A1 suppresses the progression of hepatocellular carcinoma. *Aging (Albany NY)*, v. 12, p. 11550-11567, 27 Jun. 2020.
- YAN H., XIA J.Y., FENG F.Z. Long non-coding RNA ENST00000457645 reverses cisplatin resistance in CP70 ovarian cancer cells. *Genetics and Molecular Research*, v. 16, p. 1, 23 Jan. 2017.
- OH, Jung-Hwa *et al.* Transcriptome analysis of human gastric cancer. *Mammalian Genome*, v. 16, p. 942-954, 2005.