

# Expressão de Genes relacionados às Vias de Reparo de Danos em Fita Dupla no DNA em Pacientes com Síndrome Mielodisplásica

## *Gene Expression related to Damage Repair Pathways in Double-strand Breaks on DNA in Patients with Myelodysplastic Syndromes*

### Expresión de Genes relacionados con Vías de Reparación del Daño en la Doble Cadeña del ADN en Pacientes con Síndromes Mielodisplásicos

Howard Lopes Ribeiro Junior<sup>1</sup>; Ronald Feitosa Pinheiro<sup>2</sup>

#### Resumo

**Introdução:** A síndrome mielodisplásica (SMD) é uma doença clonal da célula progenitora hematopoética apresentando um processo patogênico associado a um evento genético inicial nas células-tronco (lesão no DNA) que leva ao aparecimento de um clone anormal precursor de células hematopoéticas disfuncionais e morfologicamente displásicas. **Objetivo:** Avaliar o nível de expressão do mRNA dos genes atuantes no mecanismo de reparo em danos de fita dupla no DNA (*ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *RAD51*, *XRCC5*, *XRCC6* e *LIG4*) e associá-los às respectivas variantes polimórficas (rs228593, rs3835, rs2267437, rs1805388, rs4793191, rs9567623 e rs1801320) e com as variáveis clínicas-laboratoriais dos pacientes com SMD. **Método:** Este estudo de coorte baseou-se na análise de expressão gênica de amostras de medula óssea de 83 pacientes com SMD e dez indivíduos voluntários saudáveis mediante aprovação de projeto no CEP/HUWC (protocolo nº 1.292.509). **Resultados:** Foram encontradas significativas associações entre os níveis de expressão dos genes de reparo e as variáveis clínico-laboratoriais de celularidade da medula óssea, cariótipo alterado, dependência transfusional, classificação diagnóstica e prognóstica, sobrevida e evolução clínica para LMA. Adicionalmente, foi identificado que os polimorfismos rs228593, rs2267437 e rs1805388 dos genes *ATM*, *XRCC6* e *LIG4*, respectivamente, são funcionais e representam novos alvos para o estudo da patogênese da SMD. **Conclusão:** Esses resultados suportam a importância dos níveis de expressão dos genes de reparo, como também da frequência dos seus respectivos polimorfismos, na manutenção da estabilidade genômica das células-tronco hematopoéticas promovendo um melhor entendimento da etiologia, estratificação diagnóstica e prognóstica e do processo de evolução clínica da SMD.

**Palavras-chave:** Síndromes Mielodisplásicas; Dano ao DNA; DNA; Reparo do DNA; Expressão Gênica

---

Tese apresentada para obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas no Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, do Departamento de Medicina Clínica, da Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza (CE), Brasil.

<sup>1</sup> Biólogo. Mestre e Doutor em Ciências Médicas pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da UFC. Ceará (CE), Brasil. *E-mail:* howard.lrj@gmail.com.

<sup>2</sup> Orientador. Médico. Doutor em Ciências Médicas e Biológicas. Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Professor-Adjunto do Departamento de Medicina Clínica e do Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da UFC. Fortaleza (CE), Brasil. *E-mails:* ronaldpinheiro@pq.cnpq.br/ronaldfpinheiro@uol.com.br.

*Endereço para correspondência:* Howard Lopes Ribeiro Junior. Rua Coronel João de Oliveira, 1001, Ap. 402, Bloco 7 - Messejana. Fortaleza (CE), Brasil. *E-mails:* howard@ufc.br/howard.lrj@gmail.com.