

IMPACTOS DA EXPOSIÇÃO CRÔNICA À PARACETAMOL EM GENES E SEUS PROCESSOS BIOLÓGICOS: AVALIAÇÃO DE ONTOLOGIAS A PARTIR DE REGISTROS EM BANCOS DE DADOS PÚBLICOS

Thayne Woycinck Kowalski^{1,2,3,4,5,6;} Letícia Zampeze^{4,7;} Vinícius Oliveira Lord^{4,6;} Fernanda Sales Luiz Vianna^{1,2,3,4}

¹Sistema de Informação de Agentes Teratogênicos (SIAT), Serviço de Genética Médica (SGM), Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS

²Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular (PPGBM), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS

³Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas (PPGCM), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS

⁴Laboratório de Medicina Genômica, Serviço de Pesquisa Experimental, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS

⁵Núcleo de Bioinformática, Diretoria de Pesquisa, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS

⁶Centro Universitário CESUCA, Cachoeirinha, RS

⁷Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre, RS

O uso esporádico do paracetamol durante a gestação é considerado seguro para o feto, porém, há preocupação sobre a exposição crônica na gestação e aumento do risco para transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) e transtorno do espectro autista (TEA). Estudos de toxicogenômica têm auxiliado a entender os efeitos dessa exposição, sugerindo desregulação endócrina e efeitos em neurocomportamento. O objetivo deste trabalho foi buscar em bancos de dados genes previamente associados a TEA/TDAH em humanos, com e sem exposição a paracetamol, e comparar as ontologias enriquecidas desses genes entre os bancos. Para tanto, os genes associados a TEA e/ou TDAH em humanos foram obtidos a partir dos banco de dados HPO e DisGeNet. Genes relacionados a TEA e/ou TDAH em cenários de exposição ao paracetamol foram listados de acordo com os dados do banco de dados Comparative Toxicogenomics Database (CTD). As listas obtidas foram comparadas entre elas por diagramas de Venn. O enriquecimento de ontologias gênicas (GO) foi realizado em linguagem R, com o pacote *clusterprofiler*, sendo consideradas enriquecidas as ontologias com Valor-P ajustado $< 0,05$. Para TEA, havia 1071 genes registrados no DisGeNet, 581 no HPO e 441 curados no CTD após exposição a paracetamol, sendo apenas 45 comuns entre os bancos. Em relação ao TDAH, obteve-se um número menor de genes, 842 no DisGeNet, 384 no HPO e apenas 12 no CTD curados após exposição a paracetamol; havia seis genes em comum entre os três bancos, sendo que o CTD não tinha genes exclusivos para paracetamol e TDAH. O enriquecimento de ontologias dos genes obtidos nos bancos de dados HPO e DisGeNet, tanto para TDAH quanto TEA demonstrou o enriquecimento de processos biológicos relacionados à sinapse, sinalização e liberação de neurotransmissores; os genes obtidos do HPO para TEA também apresentaram enriquecimento relacionados a mecanismos epigenéticos. Quando se tratando dos genes do CTD, os genes dos estudos de exposição à paracetamol e associação com TDAH também tiveram ontologias de transporte de vesículas enriquecidas. No caso de TEA, além de ontologias de metabolismo de xenobióticos, que se relaciona à exposição ao fármaco, obteve-se enriquecimento de ontologias de metabolismo de lipídios. Esses resultados sugerem que os genes impactados pela exposição crônica ao paracetamol podem estar relacionados a processos biológicos diferentes dos casos de TDAH/TEA sem exposição farmacológica associada. Como perspectiva, pretende-se avaliar

os genes registrados por estratégias de biologia de sistemas, além de avaliar a expressão diferencial dos mesmos, a partir de transcriptomas publicamente disponíveis.

Apoio Financeiro: FIPE/HCPA (2022-0567), FAPERGS (23/2551-0000115-2), CNPq (150181/2023-0)

E-mail de contato: tkowalski@hcpa.edu.br