

## Desvendado tratamentos alternativos para o Complexo da Esclerose Tuberosa através de ferramentas de bioinformática

Clévia Rosset<sup>1,2</sup>, Maria Clara de Freitas Pinho<sup>1</sup>, Arthur Bandeira de Mello Garcia<sup>1,3</sup>, Thayne Woycinck Kowalski<sup>1,2,3,4</sup>, Patricia Ashton-Prolla<sup>1,2,3,4</sup>.

<sup>1</sup>Laboratório de Medicina Genômica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil.

<sup>2</sup>Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciência Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.

<sup>3</sup>Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.

<sup>4</sup>Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil.

**Introdução/Fundamentos:** O complexo da esclerose tuberosa (TSC) é uma doença causada por variantes germinativas patogênicas nos genes *TSC1* ou *TSC2* e pela hiperativação de mTOR. A epilepsia é uma das manifestações mais graves, sendo frequentemente refratária às opções terapêuticas disponíveis. **Objetivos:** Investigar os mecanismos de epileptogênese no TSC a fim de buscar opções terapêuticas adicionais para este sintoma. **Delineamento e Métodos:** Estudo em banco de dados públicos utilizando ferramentas de bioinformática. Dados de expressão gênica de dois estudos foram coletados no *Gene Expression Omnibus* (GSE): 16969 - pacientes com TSC e epilepsia refratária e controles (córtex normal); e 128300 - pacientes com displasia focal cortical (FCD) tipo II e esclerose hipocampal (outras patologias que causam epilepsia) e controles (pacientes sem epilepsia). Os dados foram comparados em linguagem R e filtrados no Excel. Um diagrama de Venn foi criado para observar expressões comuns ou diferentes entre TSC e as outras condições. Os resultados de expressão diferencial, os genes da via de mTOR e as vias relacionadas com o fenótipo de epilepsia no HPO e DisGeNet foram utilizados para realizar análises de biologia de sistemas. Todos os dados obtidos foram utilizados para fazer um reposicionamento de fármacos no *Drug Gene Budger*. **Resultados:** Na análise de expressão diferencial, foram encontrados 17 genes alterados em comum entre TSC e FCD II (ambas relacionadas à via de mTOR) e um entre TSC e HS (apenas TSC relacionado a mTOR). A análise do STRING apontou três proteínas de interesse (MAPK1, MAP2K4 e PTPRR) e as análises do PhenomEscape demonstraram duas vias de interesse (homeostase do ferro e orientação axonal). O reposicionamento de fármacos resultou em 72 moléculas, sendo 54 que agem em alguma proteína relacionada à via de mTOR e 18 que não agem diretamente na via de mTOR. Três moléculas foram encontradas em todas as comparações efetuadas: metotrexato, sirolimus (inibidor de mTOR, já utilizado para TSC) e wortmanina (inibidor de PI3K). A cefaelina, encontrada em 4 das 5 comparações efetuadas, é uma indutora de ferroptose, um mecanismo já relatado na literatura como relacionado a patogênese do TSC. **Conclusões/Considerações finais:** A estratégia utilizada neste estudo exploratório identificou compostos já usados para controle de crises convulsivas em TSC. Ainda, novas terapias foram encontradas e podem ser testadas de forma complementar as terapias usuais.