

Identificação dos polimorfismos não sinônimos danosos no gene do câncer de mama *ERBB2* humano utilizando diferentes ferramentas de predição computacional

Stephanie Krause Almeida, Diego Hepp (orientador)

Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Sul – Campus Porto Alegre.

stephaniek.a@hotmail.com, diego.hepp@poa.ifrs.edu.br

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais comum entre mulheres, e sua incidência vem aumentando nas últimas décadas. É uma doença complexa, clinicamente heterogênea e molecularmente distinta, possuindo variados subtipos. O subtipo superexpressão de HER2 está associado à maior agressividade da doença, pior prognóstico, menor sobrevida livre de doença, rápido crescimento tumoral, aumento do risco de recorrência após cirurgia, resistência à terapia hormonal e pouca resposta à quimioterapia convencional. Possui elevada expressão da oncoproteína HER2, codificada pelo oncogene do receptor tirosina quinase erb-b2 (*ERBB2*), uma glicoproteína transmembranar com atividade de tirosina quinase, função de receptor de fator de crescimento, envolvida na diferenciação, adesão e mobilidade celulares. Foram encontradas diversas mutações no gene *ERBB2*, entretanto muitas dessas não foram avaliadas quanto ao seu efeito no funcionamento do mesmo. A predição do efeito de polimorfismos não sinônimos (nsSNPs) utiliza ferramentas computacionais que avaliam o grau de conservação evolutiva do aminoácido alterado nos genes, visando o estudo da genética de doenças complexas em humanos. Através de alinhamentos de múltiplas sequências as posições com alta conservação são classificadas como danosas, enquanto aquelas com maior variação são classificadas como benignas. O objetivo deste trabalho foi realizar classificação dos nsSNPs no gene *ERBB2* humano quanto ao seu provável efeito danosos utilizando oito ferramentas de predição. Foram utilizadas oito ferramentas para a predição do efeito de 474 nsSNPs no gene *ERBB2*. Os dados foram coletados do site dbSNP, incluindo ID, posição no cromossomo, códon alterado e alelos. A associação entre as ferramentas foi avaliada pelo teste de Qui-quadrado e a correlação entre os valores das predições através da Correlação de Pearson. Os resultados das ferramentas Polyphen-2, PROVEAN, Panther, SIFT, Mutation Assessor, PhD-SNPs, PON-P2 e SNPs&GO identificaram como danosos 252, 166, 342, 231, 182, 155, 152 e 85 nsSNPs, respectivamente. Os nsSNPs foram classificados através da soma dos resultados das ferramentas, obtendo-se 42 mutações classificadas como danosas pelas oito ferramentas, 43 por sete, 38 por seis, 34 por cinco, 43 por quatro, 51 por três, 59 por duas, 87 por apenas uma, enquanto 77 mutações foram indicadas como benignas nas oito ferramentas. Observou-se correlação significativa ($P < 0,05$) entre os índices das ferramentas, com valores de r máximo de 0,802 entre SNPs&GO e PhD-SNP, e mínimo de 0,371 entre SIFT e PON-P2. Encontrou-se associação significativa entre as classificações das ferramentas. Os 41 nsSNPs indicados como danosos pelas oito ferramentas apresentaram os maiores índices de probabilidade de serem danosos, sendo L755S (rs121913470) e E914K (rs28933368) previamente associados com diferentes tipos de câncer. A classificação dos nsSNPs no gene *ERBB2* pelo seu efeito danoso no gene por diferentes ferramentas permitirá a priorização destes para estudos bioquímicos e clínicos visando o entendimento do papel do gene no câncer de mama.

Palavras-chave. bioinformática; polimorfismos; câncer de mama.

Financiamento/Apoio: PROBITI FAPERGS.