

Identificação dos polimorfismos não sinônimos danosos no gene *retinoblastoma (RB1)* humano utilizando diferentes ferramentas de predição computacional

Jair Renato Silva da Silva Júnior, 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.

junior_cmpa@hotmail.com, diego.hepp@poa.ifrs.edu.br

Retinoblastoma é uma neoplasia intraocular rara que surge na infância, geralmente antes dos cinco anos de idade apresentando tanto formas hereditárias quanto não hereditárias. A doença é causada por mutações no gene *retinoblastoma (RB1)*, que codifica a proteína pRB, que age como um supressor de tumor, regulando o crescimento celular e inibindo a progressão do ciclo celular. Alterações que afetam o funcionamento do gene *RB1* provocam a divisão descontrolada das células, formando tumores cancerosos. Através do sequenciamento de DNA foi encontrada uma elevada quantidade de polimorfismos não sinônimos (nsSNP) do gene em humanos, entretanto, o efeito dessas alterações sobre a atuação do gene não foi avaliado em muitos casos. Através da predição do efeito de nsSNP busca-se determinar os polimorfismos potencialmente danosos para a estrutura e o funcionamento dos genes e auxiliar na identificação das mutações responsáveis por doenças complexas em humanos. As ferramentas de predição baseiam-se na avaliação do grau de conservação evolutiva dos aminoácidos no gene, através de alinhamentos de múltiplas sequências homólogas, classificando as alterações localizadas em posições com maior variação como benignas enquanto aquelas que apresentam alta conservação são consideradas danosas. O objetivo deste trabalho foi realizar a predição do efeito dos nsSNPs no gene *RB1* humano utilizando diferentes ferramentas computacionais, visando a identificação dos nsSNPs mais provavelmente danosos. Foi realizada a predição do efeito de 263 nsSNPs localizados no gene *RB1* utilizando as ferramentas Polyphen-2, PROVEAN, Panther, Mutpred, SIFT, Mutation Assessor, PhD-SNP, PON-P2 e SNPs&GO. Os dados dos nsSNPs 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, Mutpred, SIFT, Mutation Assessor, PhD-SNP, PON-P2 e SNPs&GO identificaram como danosos 165, 72, 214, 140, 123, 80, 65, 126 e 11 nsSNPs, respectivamente. A comparação entre os resultados das ferramentas demonstrou que 7 mutações foram classificadas como danosas pelas nove ferramentas e 24 mutações foram indicadas como benignas nas nove ferramentas. Observou-se correlação significativa ($P < 0,05$) entre os índices das nove ferramentas, com valores entre r : 0,808 entre SNP&GO e PhD-SNP, e r : 0,382 entre SNPs&GO e Polyphen-2. Encontrou-se associação significativa entre as classificações de das ferramentas, com exceção entre SNPs&GO e Panther. Dentre os 7 nsSNPs indicados como danosos pelas seis ferramentas os polimorfismos W516G (rs138201027), R661W (rs137853294), C706F (rs121913295) e C712R (rs137853296) apresentaram os maiores valores de probabilidade de serem danosos, sendo o nsSNP C712R previamente associado com casos de retinoblastoma. Através da combinação das diferentes ferramentas de predição

indicou-se os nsSNPs mais provavelmente danosos no gene RB1 possibilitando a sua priorização em estudos clínicos posteriores..

Palavras-chave. bioinformática; polimorfismos; retinoblastoma.

Financiamento/Apoio: PROBITI FAPERGS.