

Predição do efeito de polimorfismos não-sinônimos no gene *PAX9* humano utilizando diferentes ferramentas computacionais

Jair Renato Silva da Silva Júnior¹, Diego Hepp^{1*}
*Orientador

¹UFRGS - Universidade Federal do Rio Grande do Sul

²Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Sul (IFRS) -
Campus Porto Alegre. Porto Alegre, RS

A predição do efeito de polimorfismos não sinônimos (nsSNP) visa determinar os nsSNPs potencialmente danosos em genes responsáveis por doenças complexas. As ferramentas de predição classificam as alterações como danosas ou benignas conforme o grau de conservação evolutiva dos aminoácidos no gene. A agenesia dentária é a falha do desenvolvimento do germe dentário caracterizando-se pela ausência congênita de dentes, afetando principalmente a dentição permanente. Essa condição está relacionada a diferentes alterações genéticas no gene *paired Box 9 (PAX9)*, pertence à família de genes de fatores de transcrição *PAX* que possui um papel importante no desenvolvimento embrionário, participando na formação craniofacial e na odontogênese. Várias mutações na região codificadora do gene foram encontradas, entretanto, muitas não foram avaliadas quanto ao seu efeito no gene. O objetivo deste trabalho foi realizar a predição dos nsSNPs mais provavelmente danosos no gene *PAX9* humano através de diferentes ferramentas computacionais. Foram avaliados 145 nsSNPs localizados no gene *PAX9* utilizando as ferramentas Polyphen-2, Provean, SIFT, Mutation Assessor, PON-P2, SNPs&GO, Panther, SNAP2, PhDSNPs e PredictSNP. Os dados dos nsSNPs foram coletados no banco de dados dbSNP. 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. O número de nsSNPs danosos encontrado foi de 93, 68, 62, 48, 36, 102, 143, 95, 90 e 52 nas ferramentas Polyphen-2, Provean, SIFT, PON-P2, SNPs&GO, Mutation Assessor, Panther, SNAP2, PhDSNPs e PredictSNP, respectivamente. A Correlação de Pearson foi significativa ($P < 0,05$) entre os índices de predição de Polyphen-2, SIFT, SNPs&GO, PON-P2 e Mutation Assessor, com valores de r variando de 0,686 entre SNPs&GO e PON-P2 e 0,275 entre SIFT e Mutation Assessor, enquanto PROVEAN apresentou correlação significativa apenas com SNPs&GO ($r = 0,169$). O teste de Qui-quadrado indicou associação significativa ($P < 0,05$) entre as predições das ferramentas, com exceção de Mutation Assessor. Através da comparação entre os resultados das ferramentas identificou-se 22 nsSNPs indicados como danosos pelas 10 ferramentas e que obtiveram valores elevados nos índices de predição sendo, portanto, considerados com maior probabilidade de afetar o funcionamento do gene. Dentre estes 22 nsSNPs foram identificados sete L21P (rs28933970), R26W (rs28933972), R28P (rs28933971), R47W (rs121917720), G51S (rs104894469), I87F (rs104894468) e K91E (rs28933373) que apresentam associação conhecida com a agenesia na literatura. As ferramentas de predição permitiram classificar os nsSNPs quanto à probabilidade de efeito danoso no gene *PAX9* e ressaltaram a importância da priorização desses em estudos clínicos.

Palavras-chave: Agenesia. Genética humana. Bioinformática.