

Predição computacional de polimorfismos não sinônimos no gene SLC6A4 humano associado ao transtorno de ansiedade generalizada

Bryan Josue Solis¹, Juliana Schmitt de Nonohay¹, Diego Hepp^{1*}

*Orientador(a)

¹Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Sul (IFRS) - *Campus* Porto Alegre. Porto Alegre, RS

O transtorno de ansiedade generalizada (TAG) é definido como ansiedade e preocupação excessivas, acompanhadas por sintomas cognitivos e comportamentais. No Brasil, se estima que TAG afeta 4%-7% da população em algum ponto da sua vida, enquanto 3%-5% da população está atualmente diagnosticada. Estudos apontam que a proteína 5-HTT (serotonin neurotransmitter transporter) possui um papel crucial em indivíduos que apresentam traços comportamentais relacionados ao TAG. Ela é responsável por bombear o excedente de serotonina nas sinapses, reduzindo a estimulação neuronal. A falha desse transportador pode levar os neurônios serotoninérgicos ao colapso. Os polimorfismos presentes no gene que codifica 5-HTT são relacionados à falha desse transportador, podendo ocasionar mudanças no comportamento frente a situações estressantes. Através da predição computacional, visa-se avaliar o efeito dos polimorfismos conhecidos como nsSNPs, variações singulares de bases de DNA não sinônimas presentes no gene humano SLC6A4 que codifica 5-HTT. Para isso, utilizam-se ferramentas computacionais que permitem a avaliação dos aminoácidos afetados na proteína, classificando as mudanças como danosas ou neutras. A análise do efeito dos nsSNPs em SLC6A4 foi realizado através das ferramentas de predição MutationAssessor, PANTHER, Polyphen-2, PROVEAN e SNPs&GO. A identificação dos polimorfismos em SLC6A4 se deu através de dbSNP do NCBI (National Center for Biotechnological Information). A associação entre as predições das ferramentas foi avaliada através do teste de Qui-quadrado e o grau de correlação através do teste de correlação de Pearson. Os resultados das ferramentas Mutation Assessor, PANTHER, Polyphen-2, PROVEAN e SNPs&GO identificaram, respectivamente, como danosos 166, 288, 172, 170 e 108 nsSNPs. Se observou que das 343, 94 mutações foram classificadas como danosas pelas 5 ferramentas, enquanto 46 foram classificadas como neutras por todas as ferramentas. O teste de qui-quadrado demonstrou associação significativa entre as ferramentas ($p < 0,05$). Por outro lado, o teste de correlação de Pearson demonstrou correlação significativa entre 4 ferramentas ($p < 0,05$), sendo PROVEAN a ferramenta que não demonstrou correlação significativa. Na literatura há autores que associaram I425V (rs28914832) com transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) e com variação na atividade de transporte de serotonina. No entanto, o número de publicações que associam TAG e nsSNPs são baixas, evidenciando que esse tipo de estudos genéticos não são um alvo de interesse. Portanto, a análise e classificação dos nsSNPs no gene humano SLC6A4 pelas diferentes ferramentas utilizadas permitirá a priorização das variações danosas para estudos posteriores, visando o entendimento do seu papel no transtorno de ansiedade generalizada.

Palavras-chave: Transtorno de Ansiedade. Bioinformática. nsSNPs.