

Investigação do efeito danoso dos polimorfismos não sinônimos no gene do câncer de mama (ERBB2) humano utilizando diferentes ferramentas de predição computacional

Stephanie Krause Almeida¹, Juliana Schmitt de Nonohay¹, Diego Hepp^{1*}
*Orientador

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

O câncer de mama (CM) 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, entre outras características. Possui elevada expressão da oncoproteína HER2, codificada pelo oncogene do receptor tirosina quinase erb-b2 (ERBB2). 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 dos aminoácidos nos genes através de alinhamentos de múltiplas sequências classificando as posições com alta conservação como danosas, enquanto aquelas com maior variação são classificadas como benignas. O objetivo deste trabalho foi realizar a investigação dos nsSNPs no gene ERBB2 humano quanto ao seu provável efeito danoso utilizando ferramentas de predição. Foram utilizadas oito ferramentas para analisar 474 nsSNPs. Foi realizada a busca por informações nos sites NCBI, UNIPROT e OMIM, foram coletados dados como ID, posição no cromossomo, códon alterado e alelos do gene de interesse. 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, respectivamente 252, 166, 342, 231, 182, 155, 152 e 85 nsSNPs. 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 uma ferramenta, enquanto 77 mutações foram indicadas como benignas nas oito ferramentas. Observou-se correlação significativa ($P < 0,05$) entre os índices das ferramentas, com valores entre r : 0,802 entre SNPs&GO e PhD-SNP, e r : 0,371 entre SIFT e PON-P2. Encontrou-se associação significativa entre as classificações das ferramentas. Os 42 nsSNPs indicados como danosos pelas oito ferramentas apresentaram os maiores índices de probabilidade de serem danosos, sendo os polimorfismos 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. Câncer. Predição.