

Avaliação do efeito danoso dos polimorfismos não sinônimos no gene FLT3 associado à Leucemia Mielóide Aguda

Franciellen Machado dos Santos¹, 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

A leucemia mielóide aguda (LMA) é uma neoplasia hematológica maligna caracterizada pela proliferação desregulada de células progenitoras imaturas da hematopoese originada na medula óssea. A LMA representa 15 a 20% dos casos de leucemia em crianças e 80% em adultos. A incidência da LMA aumenta com o envelhecimento, sendo uma doença com progressão rápida e de alta fatalidade. O gene FLT3 (FMS-like tyrosine kinase 3) codifica uma proteína tirosina quinase, que atua na regulação da hematopoese e da proliferação das células sanguíneas. O receptor quinase ativa moléculas efetoras envolvidas na proliferação, diferenciação e apoptose de células hematopoéticas na medula óssea. Pacientes com LMA portadores de mutações no gene FLT3 apresentam piores prognósticos e maior risco de recidiva, porém muitos polimorfismos no gene não foram avaliados quanto ao seu efeito. A predição computacional visa identificar o efeito dos polimorfismos não sinônimos (nsSNPs), através da avaliação do grau de conservação evolutiva dos aminoácidos afetados na proteína, classificando aqueles com maior conservação como potencialmente danosos. O objetivo deste trabalho foi avaliar o efeito danoso dos nsSNPs no gene FLT3 humano através de diferentes ferramentas de predição. Foram utilizadas sete ferramentas para a avaliação de 655 nsSNPs localizados no gene FLT3. Os polimorfismos foram identificados através de busca nos bancos de dados NCBI (National Center for Biological Information), UNIPROT (Universal Protein Resource) e OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) e foram coletados os dados (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. As predições realizadas utilizando as ferramentas Polyphen-2, PhD-SNPs, SIFT, PROVEAN, Mutation Assessor, SNPs&GO e PON-P2 identificou, respectivamente, como danosos 310, 245, 232, 172, 169, 123 e 120 nsSNPs. Através da soma dos resultados dos nsSNPs identificou-se 31 como danosos nas 7 ferramentas, 46 em 6, 30 em 5, 59 em 4, 66 em 3, 91 em 2 e 112 em apenas uma ferramenta, enquanto 220 nsSNPs foram classificados como neutros pelas 7 ferramentas. Observou-se correlação significativa ($P < 0,05$) entre os índices das ferramentas, com exceção de SIFT, e associação significativa entre as classificações das ferramentas. Os 31 nsSNPs indicados como danosos pelas sete ferramentas apresentaram valores elevados nos índices dessas, demonstrando potencial efeito no gene e indicando a sua priorização em estudos quanto ao funcionamento do gene FLT3 e a sua relação com a LMA.

Palavras-chave: Mutações não sinônimas. Bioinformática. Genética humana.