

ANÁLISES PANGENÔMICAS DE *CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS* E PREDIÇÃO DE NOVOS ALVOS DE DROGAS E VACINAIS ATRAVÉS DA GENÔMICA SUBTRATIVA E VACINOLOGIA REVERSA

Caio Luigi Tristão¹, Pedro Marques², Andrei Felice³, Siomar Soares⁴

¹ Graduando em Biomedicina, Laboratório de Imunologia e Ciências Ômicas, Departamento de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia, Instituto de Biologia e Ciências Naturais, Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba - Brasil

² Doutorando no Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular, Laboratório de Patogenicidade Microbiana e Imunidade Inata, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP, Ribeirão Preto – Brasil

³ Doutorando no Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Infectologia, Laboratório de Imunologia e Ciências Ômicas, Departamento de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia, Instituto de Biologia e Ciências Naturais, Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba - Brasil

⁴ Professor Doutor do Magistério Superior, Laboratório de Imunologia e Ciências Ômicas, Departamento de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia, Instituto de Biologia e Ciências Naturais, Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba - Brasil

Resumo:

Cryptococcus neoformans é o principal agente etiológico da criptococose, sendo responsável por aproximadamente 19% da mortalidade global relacionada à pacientes soropositivos. O tratamento atual é limitado a poucos antifúngicos que apresentam efeitos colaterais severos, agravados pela crescente emergência de resistência. Este estudo objetivou realizar uma análise pangenômica e aplicar vacinologia reversa para identificar novos alvos terapêuticos. Para isso, 76 genomas de *C. neoformans* foram re-annotados e submetidos para predição de ortogrupos e definição dos subcomponentes do pangenoma (*core*, *shared* e *singleton*). A curva do pangenoma foi corrigida pela Lei de *Heap*. Foram realizadas análises filogenômicas, de sintenia gênica e de similaridade genômica, além da predição de fatores de virulência. Mutações relacionadas à resistência a antifúngicos foram identificadas e analisadas por predição estrutural, *docking* molecular e simulações de dinâmica molecular. Para obter os alvos vacinais, um pipeline de genômica subtrativa filtrou proteínas do core genoma por essencialidade, localização subcelular e não-homologia ao proteoma e microbiota humana. O pangenoma revelou-se "aberto", com 7.981 genes e um genoma acessório maior do que os descritos em estudos anteriores. A filogenia dividiu as cepas em três clados principais, reforçando a origem sul-africana da espécie. Foram identificadas 16 mutações relacionadas à resistência, incluindo a substituição I99V no gene *Cyp51* associadas à resistência ao fluconazol. Mutações inéditas (L40H/S) no gene *Fcy1* foram identificadas, embora as simulações indicaram estabilidade e interações conservadas, sugerindo que a tolerância à flucitosina envolve mecanismos além do impedimento direto de ligação. A vacinologia reversa identificou 3 potenciais alvos de vacina, como transportadores MFS e glucosidases, e 8 alvos de drogas, destacando-se enzimas da via de biossíntese de aminoácidos essenciais. Conclui-se que o pangenoma de *C. neoformans* apresenta alta plasticidade e que os alvos identificados fornecem uma base sólida para o desenvolvimento de novas estratégias contra a criptococose e o combate à resistência antifúngica.

Palavras-chave: *Cryptococcus neoformans*; Pangenômica; Vacinologia Reversa.