

ANÁLISE FUNCIONAL *IN SILICO* DA VARIANTE rs2472297 E SUA ASSOCIAÇÃO COM A HOMEOSTASE DE SÓDIO E POTÁSSIO

Autores: Thayane Silva dos Santos, Grazieli Sodre Oliveira Soares, Izadora Silveira Fernandes, Rafael Rezende, Jose Geraldo Mill, Melissa de Freitas Cordeiro Silva, Flávia Imbroisi Valle Errera.

Objetivos: Realizar análise funcional *in silico* da variante rs2472297 entre os genes *CYP1A1/CYP1A2*, que codificam enzimas da família citocromo P450 para compreender os mecanismos moleculares que associam essa variante à homeostase de sódio (Na) e potássio (K).

Material e métodos: Realizou-se uma análise exploratória de bioinformática iniciando pela busca de variantes no *CYP1A1/CYP1A2* no *GWAS Catalog*, focando no fenótipo de excreção urinária de eletrólitos e validadas pelas coortes do UK *Biobank* e *Million Veteran Program*. Após identificar a variante rs2472297-C, realizou-se a caracterização funcional e populacional utilizando as plataformas: 1) HaploReg para identificação de marcas epigenéticas e estados de cromatina; 2) RegulomeDB para predição de sítios de ligação de fatores de transcrição (FT); 3) GTExPortal para análise de diferentes tipos de locos para traços quantitativos (QTL) em tecidos cardiovasculares, fígado, rins e sangue; e 4) GnomAD, 1000 Genomes e TOPMed para levantamento das frequências alélicas; 5) FABIAN-variant, para a predição de alterações na afinidade de ligação de fatores de transcrição geradas pela variante.

Resultados: A triagem genômica confirmou associação significativa do rs2472297, localizado na região intergenica entre *CYP1A1/CYP1A2* e única variante associada à excreção urinária de eletrólitos e níveis séricos de sódio. O alelo C, o mais comum nas coortes consultadas (variando entre 72% e 93%), correlaciona-se com a excreção urinária de Na/ K e níveis séricos de Na, enquanto o alelo T (menor frequência, ≈6-28%) associa-se à excreção de Na. No HaploReg, a variante localiza-se em região de cromatina aberta no fígado, evidenciada por sítios de hipersensibilidade à DNase I e marcas de *enhancers* ativos (nas histonas H3K4me1 e H3K27ac). No RegulomeDB, o SNP obteve Rank 1f, indicando forte evidência funcional com potenciais sítios de ligação para FTs hepáticos como HNF4A, FOXA2 e CEBPB, reguladores do metabolismo lipídico e homeostase. Dados do GTEx demonstraram que a variante atua como um eQTL em aorta ascendente e sangue venoso para os genes vizinhos *SCAMP5* e *RPP25*, que regula o tráfego vesicular e a liberação de neurotransmissores e participa do processamento de RNA (tRNA e rRNA), sendo essencial para a síntese proteica e atuando de forma basal no fígado, rim e sangue, respectivamente. Os estados cromatínicos sugerem regulação tecido-dependente, apresentando anotação de "*Quiescent/Low*" em tecidos cardíacos e vasculares. O Fabian revelou alto ganho de afinidade de TFBS para HOXB, LHX2 e discreto para DLX1, sugerindo impacto na hematopoiese e efeitos sistêmicos indiretos.

Relevância científica: O fígado desempenha papel central na homeostase metabólica e hormonal, influenciando o balanço hidroeletrolítico renal. A identificação do rs2472297 como uma possível variante com potencial regulatório e sugere um mecanismo molecular inédito para a variabilidade interindividual na resposta fisiológica ao sódio e potássio. O estudo reforça a importância da genômica funcional para mecanismos regulatórios na determinação de fenótipos cardiovasculares, visando fundamentar sua relevância translacional em estratégias de medicina de precisão.

Conclusões: A rs2472297 intergenica possui um papel regulatório, atuando como um *enhancer* na expressão gênica tecido-específica. O estudo valida o uso desta variante em escores de risco poligênico, no desenvolvimento de estratégias de precisão para aconselhamento dietético e prevenção de doenças cardiovasculares.