



ANÁLISE DE PATOGENICIDADE IN SILICO DE VARIANTES DO GENE EGFR E SUA CORRELAÇÃO COM A RESPOSTA AO ERLOTINIB

Amanda Rodrigues de Souza¹, Águeda Aparecida Aguiar da Silva², Vanessa Zanoni Carvalhaes² e Larissa Teodoro Rabi²

¹Centro Universitário Nossa Senhora do Patrocínio (CEUNSP), Itu-SP, Brasil

E-mail: amanda.souza997@cs.ceunsp.edu.br

²Centro Universitário Nossa Senhora do Patrocínio (CEUNSP), Itu-SP, Brasil

Resumo: A variabilidade genética representa um fator importante na resposta terapêutica aos medicamentos. Entre as principais variações genéticas, destacam-se os polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs), capazes de alterar a função e a estabilidade de proteínas. O gene EGFR codifica um receptor tirosina-quinase envolvido em processos de proliferação e sobrevivência celular, sendo frequentemente superexpresso em neoplasias, incluindo o câncer de mama triplo-negativo. O presente estudo objetiva avaliar in silico SNPs do gene EGFR e seu possível impacto na interação com o fármaco Erlotinib. Foram utilizadas ferramentas bioinformáticas para identificação e análise funcional das variantes. Resultados preliminares identificaram variantes potencialmente deletérias, destacando-se o rs2072454. Esses achados sugerem potencial aplicação como biomarcadores para medicina de precisão.

Palavras-chave: EGFR; Erlotinib; Farmacogenética; SNP; Bioinformática.

INTRODUÇÃO

A resposta terapêutica aos medicamentos apresenta significativa variabilidade entre indivíduos, sendo influenciada por fatores ambientais, fisiológicos e genéticos. Nesse contexto, a farmacogenética busca compreender como as variações genômicas podem modificar a eficácia e a segurança dos tratamentos, contribuindo para o desenvolvimento da Medicina de Precisão (Anghel et al., 2024; Montes et al., 2022).

Dentre as variações genéticas presentes no genoma humano, os polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) constituem a forma mais prevalente. Essas alterações podem modificar a expressão gênica, a estrutura de proteínas e sua funcionalidade biológica, influenciando diretamente a resposta aos medicamentos (Sukhumsirichart, 2018). Além disso, apresentam importante relevância clínica e potencial aplicação na Medicina de Precisão (Rehman et al., 2023).

Quando associados a doenças ou à resposta terapêutica, os SNPs podem atuar como biomarcadores genéticos, fornecendo informações valiosas para o diagnóstico, prognóstico e predição de resposta aos tratamentos (Cavaliere et al., 2024; Sarhadi e Armengol, 2022). Dessa forma, representam ferramentas essenciais para a detecção precoce, avaliação prognóstica e monitoramento da progressão de doenças complexas, como o câncer (Giacomini, 2023; Lino et al., 2024; Das et al., 2023).

O gene *EGFR* (*Epidermal Growth Factor Receptor*) codifica um receptor transmembrana com atividade tirosina-quinase envolvido na regulação da proliferação, diferenciação, sobrevivência e migração celular (Chen et al., 2016). A hiperativação desse receptor promove a ativação de vias de sinalização intracelular relacionadas à proliferação tumoral, angiogênese, invasão e evasão da apoptose (Gao et al., 2025).

A superexpressão do EGFR é observada em uma parcela significativa dos casos de câncer de mama triplo-negativo (TNBC), subtipo caracterizado pela ausência dos receptores hormonais de estrogênio, progesterona e HER2, limitando as opções terapêuticas disponíveis (Bianchini et al., 2016). Em virtude dessa característica, o bloqueio farmacológico do EGFR tem sido investigado como estratégia terapêutica promissora para esse subtipo tumoral (You et al., 2021).

O Erlotinib é um inibidor de tirosina-quinase que atua bloqueando competitivamente o sítio de ATP do EGFR, impedindo sua ativação e a subsequente transdução de sinais intracelulares. Embora seja amplamente utilizado no tratamento do câncer de pulmão de não pequenas células, seu potencial terapêutico também vem sendo estudado em tumores com superexpressão de EGFR, incluindo o TNBC (Livinalli et al., 2024; Gao et al., 2025).

Diante da relevância clínica desses polimorfismos e da crescente necessidade de ferramentas preditivas,



abordagens *in silico* tornam-se essenciais para investigar o impacto funcional e estrutural dessas variantes. Dessa forma, o presente estudo tem como objetivo investigar, por meio de ferramentas bioinformáticas, o impacto funcional de SNPs do gene EGFR e sua possível influência na interação receptor-fármaco, contribuindo para a identificação de potenciais biomarcadores associados à resposta terapêutica.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo computacional baseado em análises *in silico*. Inicialmente, os polimorfismos do gene EGFR foram identificados por meio da base de dados dbSNP (NCBI). Para seleção das variantes, foi aplicado filtro de frequência alélica mínima (Minor Allele Frequency – MAF) entre 0,1 e 1,0.

As variantes selecionadas foram submetidas à plataforma PredictSNP2.0, que integra diferentes algoritmos de predição funcional, permitindo a classificação das alterações como neutras ou deletérias. Informações complementares foram obtidas em bancos de dados como ClinVar, Ensembl, OMIM, RegulomeDB e UCSC Genome Browser.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca inicial no banco de dados dbSNP identificou 85.415 variantes associadas ao gene EGFR. Após aplicação do filtro de frequência alélica global, foram selecionadas 943 variantes para análise posterior. Dentre essas, 306 variantes exclusivas foram submetidas à plataforma PredictSNP2.0.

Os resultados preliminares demonstraram que 34 variantes foram classificadas como deletérias por mais de 50% das ferramentas integradas ao sistema de predição. Entre elas, destaca-se o polimorfismo rs2072454, nas substituições C/A e C/G, considerado deletério por 100% dos algoritmos avaliados.

Esses achados sugerem que determinadas variantes do EGFR podem produzir alterações estruturais capazes de comprometer a função do receptor. Tais modificações podem influenciar a interação com inibidores de tirosina-quinase, incluindo o Erlotinib, potencialmente impactando a eficácia terapêutica.

CONCLUSÃO

A análise *in silico* permitiu identificar variantes do gene EGFR com potencial impacto funcional, destacando-se o polimorfismo rs2072454 como uma das alterações mais relevantes observadas até o momento. Os resultados reforçam a importância das ferramentas bioinformáticas na identificação de biomarcadores farmacogenéticos e fornecem subsídios para futuras análises estruturais e de

interação molecular com o Erlotinib. Estudos experimentais adicionais serão necessários para validar os achados e confirmar sua aplicabilidade clínica no contexto da Medicina de Precisão.

AGRADECIMENTOS

À Pró-Reitoria de Pesquisa e Extensão do Centro Universitário Nossa Senhora do Patrocínio (CEUNSP).

REFERÊNCIAS

- ANGHEL, S. A. et al. Receptor Pharmacogenomics: Deciphering Genetic Influence on Drug Response. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 25, n. 17, 2024.
- BIANCHINI, G. et al. Triple-negative breast cancer: challenges and opportunities of a heterogeneous disease. *Nature Reviews Clinical Oncology*, v. 13, n. 11, p. 674–690, 2016.
- CAVALIERI, R. et al. Single Nucleotide Polymorphisms as Biomarker Predictors of Oral Mucositis Severity in Head and Neck Cancer Patients Submitted to Combined Radiation Therapy and Chemotherapy: A Systematic Review. *Cancers*, v. 16, n. 5, 2024.
- CHEN, J. et al. Expression and Function of the Epidermal Growth Factor Receptor in Physiology and Disease. *Physiological Reviews*, v. 96, n. 3, p. 1025–1069, 2016.
- DAS, S. et al. Biomarkers in Cancer Detection, Diagnosis, and Prognosis. *Sensors*, v. 24, n. 1, 2023.
- GAO, C. et al. Annual review of EGFR inhibitors in 2024. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 292, 2025.
- GIACOMINI, K. M. Biomarkers Come of Age in Clinical Pharmacology. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, v. 113, n. 5, p. 945–947, 2023.
- LINO, L. A. et al. Uso dos biomarcadores na detecção precoce de câncer: uma revisão de literatura. *Research, Society and Development*, v. 13, n. 8, 2024.
- LIVINALI, A. et al. Revisão Sistemática de Estudos Observacionais sobre o uso de Erlotinibe e Gefitinibe no Tratamento do Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 70, n. 3, 2024.
- MONTES, G. C.; BEM, G. F.; FONTES-DANTAS, F. L. Pharmacogenomics: an opportunity for safer and efficient pharmacotherapy. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 17, 2022.



REHMAN, K. et al. Analysis of genetic biomarkers, polymorphisms in ADME-related genes and their impact on pharmacotherapy for prostate cancer. *Cancer Cell International*, v. 23, n. 1, 2023.

SARHADI, V. K.; ARMENGOL, G. Molecular Biomarkers in Cancer. *Biomolecules*, v. 12, 2022.

SUKHUMSIRICHART, W. Polymorphisms. In: *Genetic Diversity and Disease Susceptibility*. InTech, 2018.

YOU, K. S. et al. Potentiating therapeutic effects of epidermal growth factor receptor inhibition in triple-negative breast cancer. *Pharmaceuticals*, v. 14, n. 6, 2021.