



AVALIAÇÃO BIOINFORMÁTICA DE VARIANTES GENÉTICAS NO EIF1AX E SUA ASSOCIAÇÃO COM O CARCINOMA FOLICULAR DA TIREOIDE

Águeda Aparecida Aguiar da Silva¹, Amanda Rodrigues de Souza², Vanessa Zanoni Carvalhaes² e Larissa Teodoro Rabi²

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

E-mail: agueda.silva@cs.ceunsp.edu.br

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

Resumo: O câncer de tireoide é a neoplasia endócrina mais comum, sendo o carcinoma folicular associado a alterações em EIF1AX. Este estudo in silico avaliou polimorfismos desse gene por meio de ferramentas de bioinformática. Entre 6.921 variantes identificadas, rs75700885 e rs7879807 apresentaram maior potencial deletério, afetando estabilidade e função proteica. Os achados sugerem papel dessas variantes na carcinogênese tireoidiana e possível aplicação em terapias personalizadas.

Palavras-chave: Câncer de tireoide; EIF1AX; Polimorfismos genéticos; Análise in silico; Carcinogênese.

INTRODUÇÃO

O câncer de tireoide (CT) é a neoplasia maligna mais frequente do sistema endócrino, correspondendo a aproximadamente 95% dos tumores dessa categoria e apresentando aumento expressivo de incidência nas últimas décadas. Embora a maioria dos casos apresente evolução favorável e seja diagnosticada em estágios iniciais, alguns subtipos podem apresentar comportamento agressivo, com potencial invasivo e metastático (INCA, 2023). Nesse contexto, a caracterização molecular dos tumores tem se tornado fundamental para a compreensão dos mecanismos envolvidos na carcinogênese tireoidiana, bem como para o aprimoramento das estratégias diagnósticas, prognósticas e terapêuticas (Prete et al., 2020).

Os avanços nas tecnologias de sequenciamento genético permitiram a identificação de diversas alterações moleculares associadas ao desenvolvimento e progressão do câncer de tireoide. Entre os genes de interesse, destaca-se o EIF1AX (Eukaryotic Translation Initiation Factor 1A, X-linked), localizado no cromossomo Xp22, responsável pela codificação de uma proteína essencial para a formação do complexo de pré-iniciação da tradução, etapa indispensável para o início da síntese proteica. Dessa forma, alterações em sua sequência podem comprometer processos celulares fundamentais relacionados ao crescimento, diferenciação e sobrevivência celular (Katsanis e Katsanis, 2013).

Estudos recentes demonstram que mutações e polimorfismos no gene EIF1AX estão presentes em diferentes neoplasias tireoidianas, incluindo

carcinomas foliculares, carcinomas pouco diferenciados e carcinomas anaplásicos. Essas alterações são frequentemente observadas na região de splicing entre os éxons 5 e 6 e no éxon 2, podendo provocar modificações estruturais e funcionais na proteína codificada. Como consequência, podem ocorrer alterações na regulação da tradução proteica, instabilidade genômica e favorecimento de processos relacionados à progressão tumoral e ao aumento da agressividade da doença (Karunamurthy et al., 2016).

Paralelamente, o desenvolvimento de ferramentas bioinformáticas e análises in silico tem ampliado significativamente a compreensão dos efeitos biológicos dessas variantes genéticas. A utilização de bancos de dados genômicos e de plataformas computacionais possibilita avaliar o impacto funcional, estrutural e de estabilidade proteica decorrente de polimorfismos específicos, permitindo a identificação de variantes potencialmente patogênicas e sua relação com a carcinogênese. Nesse cenário, a investigação de polimorfismos no gene EIF1AX representa uma estratégia promissora para elucidar mecanismos moleculares envolvidos no câncer de tireoide, além de contribuir para a identificação de possíveis biomarcadores e futuros alvos terapêuticos (Gargano et al., 2021).

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo de genômica estrutural e funcional in silico focado na caracterização de variantes de nucleotídeo único (SNVs) no gene EIF1AX. Os dados genômicos e proteicos foram



minerados nas bases de dados dbSNP (NCBI) e UniProtKB, respectivamente.

A predição do impacto biológico das variantes foi realizada por meio de uma abordagem de consenso multi-ferramentas, utilizando um pipeline composto por 12 algoritmos de bioinformática. O potencial patogênico no nível do DNA foi avaliado via PRedictSNP2.0, enquanto as alterações na estabilidade e função proteica foram analisadas através do PRedictSNP1.0. Esta estratégia integrativa permitiu a priorização de polimorfismos com maior probabilidade de comprometer a homeostase celular e sua correlação com a carcinogênese folicular da tireoide.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram identificados 6.921 polimorfismos no gene EIF1AX, dos quais 60 apresentaram frequência alélica menor (MAF) superior a 0,1. Após a exclusão de variantes duplicadas e eventos de fusão, foram selecionadas 15 alterações nucleotídicas únicas para análise detalhada. A avaliação por meio de ferramentas bioinformáticas permitiu identificar duas variantes com maior potencial patogênico: rs75700885 (C/A) e rs7879807 (G/T).

O polimorfismo rs75700885 foi classificado como deletério por 83,3% das ferramentas utilizadas, sugerindo impacto significativo sobre o processo de splicing e a estabilidade proteica. Já a variante rs7879807 foi considerada deletéria por 50% das ferramentas, demonstrando potencial influência sobre a tradução e a estrutura da proteína. Esses resultados indicam que ambas as variantes podem comprometer funções biológicas essenciais do EIF1AX, favorecendo alterações moleculares associadas ao desenvolvimento e progressão do câncer de tireoide.

Dessa forma, os achados reforçam a relevância dessas variantes como potenciais biomarcadores moleculares, além de evidenciarem seu possível envolvimento em mecanismos oncogênicos relacionados à desregulação da síntese proteica e à carcinogênese tireoidiana.

CONCLUSÃO

Os polimorfismos rs75700885 e rs7879807 em EIF1AX promovem instabilidade proteica e disfunção regulatória, favorecendo carcinogênese tireoidiana. Esses achados sugerem alvos terapêuticos para prevenção/terapia personalizada, demandando validação in vitro/in vivo.

AGRADECIMENTOS

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

REFERÊNCIAS

- ALEXANDER, E. K.; DOHERTY, G. M.; BARLETTA, J. A. Management of thyroid nodules. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, London, v. 10, n. 7, p. 540-548, 2022. DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00139-5.
- BOUCAI, L.; ZAFEREO, M.; CABANILLAS, M. E. Thyroid cancer: a review. *JAMA*, Chicago, v. 331, n. 5, p. 425-435, 2024. DOI: 10.1001/jama.2023.26348.
- CANCER GENOME ATLAS RESEARCH NETWORK. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell*, Cambridge, v. 159, n. 3, p. 676-690, 2014. DOI: 10.1016/j.cell.2014.09.050.
- GARGANO, S. et al. Characterization and clinical significance of EIF1AX mutations and co-mutations in cytologically indeterminate thyroid nodules: a 5-year retrospective analysis. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Oxford, v. 106, n. 5, p. e1893-e1903, 2021. DOI: 10.1210/clinem/dgab144.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2023.
- KARUNAMURTHY, A. et al. Prevalence and phenotypic correlations of EIF1AX mutations in thyroid nodules. *Endocrine-Related Cancer*, Bristol, v. 23, n. 4, p. 295-301, 2016. DOI: 10.1530/ERC-16-0043.
- KATSANIS, S. H.; KATSANIS, N. Molecular genetic testing and the future of clinical genomics. *Nature Reviews Genetics*, London, v. 14, n. 6, p. 415-426, 2013. DOI: 10.1038/nrg3493.
- MACEROLA, E. et al. Molecular genetics of follicular-derived thyroid cancer. *Cancers*, Basel, v. 13, n. 5, p. 1139, 2021. DOI: 10.3390/cancers13051139.
- PRETE, A. et al. Update on fundamental mechanisms of thyroid cancer. *Frontiers in Endocrinology*, Lausanne, v. 11, p. 102, 2020. DOI: 10.3389/fendo.2020.00102.