

INICIAÇÃO CIENTÍFICA - BOLSISTA DO CNPQ - MEDICINA

**ANÁLISE IN SILICO DE VARIANTES NÃO-SINÔNIMAS NOS GENES  
ASSOCIADOS AO CÂNCER COLORRETAL HEREDITÁRIO**

*Leonardo Antônio Costa E Silva (leonardo.antonio@aluno.unifenas.br)*

*Letícia Alves Madeira (leticia.madeira@aluno.unifenas.br)*

*Danielly Beraldo Dos Santos Silva (danielly.silva@prof.unifenas.br)*

**OBJETIVO:** Utilizar ferramentas de bioinformática para identificar variantes missenses benignas, bem como estimar a probabilidade dessas variantes causar um impacto funcional futuro em genes que codificam proteínas de reparo do DNA (MLH1, MSH2, MSH6, PMS1 e PMS2) associadas ao desenvolvimento do câncer colorretal hereditário sem polipose (HNPCC). **MATERIAL E MÉTODOS:** Trata-se de um estudo original, in silico, o qual foi utilizado para as análises, conjuntos de snSNPs encontrados nos genes MLH1, MSH2, MSH6, PMS1 e PMS2, sendo elas responsáveis por causar uma instabilidade genômica que eleva o risco do câncer colorretal. Os nsSNPs benignos presentes no genes foram recuperados do banco de dados ClinVar do NCBI. Para a predição dos efeitos funcionais das variantes foram utilizados as ferramentas computacionais SIFT, PolyPhen-2, e PANTHER-PSEP. Em seguida, o MUpro foi utilizado para analisar a mudança de estabilidade da proteína de variantes preditas como prejudiciais. O GeneMANIA foi utilizado para a construção da rede biológica dos genes. **RESULTADOS:** O estudo identificou um total de 44 variantes do tipo missense obtidos do banco de dados ClinVar do NCBI. Após a exploração das substituições de aminoácidos pelos softwares de predição dos efeitos funcionais, o SIFT previu efeitos

tolerados em 53,49% e efeitos deletérios em 46,51% das variantes testadas. O PolyPhen-2 previu efeitos benignos em 60,47% e efeitos prejudiciais em 39,53% das variantes. O PANTHER-PSEP previu efeitos benignos 37,21% em e efeitos prejudiciais 62,79% em das variantes. Apenas as 14 variantes previstas como prejudiciais pelos três programas foram submetidas a análise de estabilidade da proteína via MUpro. Nesta análise, as 14 variantes foram encontradas com estabilidade diminuída, indicando que elas podem induzir um efeito deletério na proteína codificada. As variantes consideradas prejudiciais podem desempenhar um papel causal na HNPCC. A mutação no Gene MLH1 rs63750447, por exemplo, foi associada a um risco maior para desenvolvimento da doença. O GeneMANIA analisou as interações gene-gene (MLH1, MSH2, MSH6, PMS1 e PMS2) formando a rede com outros genes relacionados. A predição GeneMANIA dos genes estudados mostrou que têm interação com outros 18 genes diferentes cujas funções podem ser prejudicadas como resultado de mutação. CONCLUSÃO: Essa pesquisa identificou, *in silico*, variantes missenses benignas, bem como estimou a probabilidade dessas variantes benignas causar um impacto funcional futuro em proteínas associadas ao desenvolvimento de HNPCC. Sendo assim, A compreensão das variantes genéticas associadas a essa condição avança significativamente, abrindo novas perspectivas para o diagnóstico e tratamento. Neste sentido, a utilização de ferramentas de bioinformática, como as utilizadas neste estudo, para analisar grandes conjuntos de dados genômicos e prever a evolução das variantes ao longo do tempo, pode ajudar na compreensão da complexidade da doença, bem como na investigação da predisposição do HNPCC. FONTE FINANCIADORA: Foram empregados diversos recursos tecnológicos, tais como computadores e conexão de internet, providenciados pela Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS), campus Alfenas-MG, bem como recursos advindos como bolsista do CNPq entre setembro de 2023 e agosto de 2024

Palavras-chave: câncer colorretal; genes; hereditariedade.