

ASSOCIAÇÃO DO POLIMORFISMO rs111426349 DO GENE TGFBR1 À SUSCEPTIBILIDADE A DIVERSOS TIPOS DE CÂNCER

ASSOCIATION OF POLYMORPHISM rs111426349 OF THE TGFBR1 GENE TO SUSCEPTIBILITY TO VARIOUS TYPES OF CANCER

Rubens Barbosa **Rezende**^{1*}, Larissa **Teodoro**².

¹Faculdade Santa Rita, Conselheiro Lafaiete, MG, Brasil.

²Universidade Paulista, Campinas, SP, Brasil.

*rubensrezende420@gmail.com

RESUMO

O receptor 1 do fator transformador de crescimento beta (TGFBR1) é uma proteína extracelular homodimérica produzida por diversos tipos celulares, participa da formação da matriz extracelular e possui papel importante na mobilidade, proliferação e diferenciação celular. O polimorfismo rs111426349 corresponde a uma troca C> A / C> G / C> T promovendo a alteração de aminoácidos de uma Arginina por um Triptofano na posição 487. Para isso, objetivou-se avaliar as possíveis alterações morfofuncionais e de estabilidade proteica decorrentes da alteração de aminoácidos, bem como, correlacionar com a função fisiológica da proteína. Realizou-se a análise *in silico* com base nas informações disponíveis nos bancos de dados NCBI dbSNP (alteração de aminoácidos e posição) e UNIPROT (sequência proteica). Os efeitos da alteração da R487W foram avaliados utilizando as ferramentas SIFT e PROVEAN para avaliação funcional e PolyPhen-2 para compreensão da natureza da alteração. Além disso, as alterações de estabilidade proteica foram avaliadas com a ferramenta MuPRO. A análise *in silico*, demonstrou alteração funcional (SIFT, Score=0). Bem como, estima-se que troca de aminoácidos pode estar associada a alterações danosas (PolyPhen2, Score=1.000) e relacionadas a função da proteína (PROVEAN, Score=-7.192). De forma complementar, observou-se diminuição da estabilidade proteica (MuPRO, $\Delta\Delta G = -0.85$). O câncer é uma doença ocasionada por uma complexa interação entre fatores genéticos e ambientais. Fatores genéticos incluem mudanças de sequência e mutações na organização do genoma da célula que podem aumentar a susceptibilidade a doença. Sabe-se que a via de sinalização do TGF- β é importante na regulação de diversos processos biológicos, nos quais inclui a diferenciação, proliferação celular, migração e apoptose. As mutações na via de sinalização de TGF- β são constantemente identificadas em várias enfermidades, incluindo câncer de cólon, de mama, próstata ou de pâncreas. O TGFBR1 é considerado o comunicador central da via de transdução de sinal do TGF- β , portanto as alterações morfofuncionais observadas decorrentes do rs111426349 podem estar associadas a processos danosos e a diminuição da estabilidade proteica podendo comprometer a atuação correta na via de sinalização. A literatura reporta aumento de susceptibilidade a diversos tipos de câncer na presença do polimorfismo, o que ressalta a importância das análises morfofuncionais para compreensão do mecanismo fisiopatológico. Dessa forma, a análise das alterações morfofuncionais e de estabilidade podem contribuir na



busca por marcadores moleculares e genéticos de diagnóstico precoce, uma vez que os polimorfismos do gene TGFBR1 estão associados à suscetibilidade ao câncer, e mais pesquisas funcionais devem ser executadas para elucidar a função do gene no desenvolvimento de diversos tipos de câncer.

Palavras-chave: Câncer. Gene TGFBR1. Genética. Neoplasias. Polimorfismo de Nucleotídeo Único.