

ANÁLISE COMPUTACIONAL DE nsSNPS NO GENE RUNX2 COM FOCO NA FORMAÇÃO DE MICROCALCIFICAÇÕES NO CÂNCER DE MAMA

Maria Eduarda Barbosa Vila-Nova¹; Ananda Cristina Fernandes de Aguiar¹; Danyelly Brunaska Gondim Martins^{1,2}.

¹Instituto Keizo Asami - Universidade Federal de Pernambuco (iLIKA-UFPE), Recife, Pernambuco.

²Departamento de bioquímica - Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, Pernambuco.

eduarda.vilanova@ufpe.br

RESUMO

DOI: 10.47094/978-65-284-0404-9/1

Introdução: O câncer de mama é uma das neoplasias mais incidentes em mulheres no Brasil e no mundo, sendo frequentemente detectada precocemente por meio de achados radiológicos, como as microcalcificações. Os mecanismos moleculares responsáveis pela formação dessas estruturas ainda não estão bem elucidados, mas alguns fatores, como o fator de transcrição relacionado ao Runt 2 (RUNX2), superexpresso no câncer de mama, tem se destacado como um possível mediador desse processo, em função do seu papel osteogênico no tecido ósseo. Estruturalmente, o RUNX2 é composto por um motivo de ligação, dois sinais de localização nuclear e três domínios funcionais, com destaque para o domínio Runt, responsável pela ligação ao DNA, sendo essencial para a atividade transcricional do fator. Considerando a relevância funcional desse domínio, levanta-se a possibilidade de que variações de nucleotídeo único não sinônimas (nsSNPs, do inglês non-synonymous single nucleotide polymorphisms) possam, potencialmente, ocorrer no domínio Runt e induzir alterações conformacionais e funcionais no fator de transcrição, favorecendo uma atividade osteomimética no tecido mamário, contribuindo, assim, para a formação das microcalcificações e neoplasia. **Objetivo:** Utilizar algoritmos de predição na identificação de nsSNPs potencialmente deletérios em RUNX2 e seus impactos, estrutural e funcional, considerando seu possível envolvimento em processos osteomiméticos no câncer de mama. **Metodologia:** A partir do banco de dados do NCBI, foi obtida a sequência FASTA e as variantes não-sinônimas, consideradas como patogênicas. As variantes foram analisadas por quatro ferramentas computacionais. O PolyPhen2 e o MUpro foram utilizados para predição de alterações estruturais; o SNPs&GO, para análise funcional baseada na ontologia gênica e o MutationTaster para predição a partir conservação evolutiva derivada de alinhamentos múltiplos de sequências. Os resultados foram organizados em uma matriz binária, com atribuição de 0 para predição neutra e 1 para deletéria. **Resultados e discussão:** Na plataforma NCBI, foram identificadas 22 variantes não-sinônimas, das quais 11 foram classificadas como deletérias pelos quatro algoritmos utilizados, atingindo, assim, o score binário máximo. Porém, ao considerar as limitações inerentes dos preditores e os demais índices de confiabilidade, sensibilidade e especificidade, consideramos

apenas 7 variantes como patogênicas: Gly159Asp, Arg190Gln, Trp130Arg, Trp130Gly, Arg186Gly, Phe197Ser e Gly223Glu. Curiosamente, todas essas variantes estão localizadas no domínio Runt do RUNX2, uma região altamente conservada e diretamente associada à função de ligação ao DNA e à atividade transcricional, compreendida entre os resíduos 101 e 229. Essa conservação, aliada à sua relevância funcional, constitui um fator adicional que corrobora com as predições dessas variantes como potencialmente patogênicas. Embora essas variantes estejam associadas a displasias cleidocranianas, a literatura indica que esse fator de transcrição também se encontra superexpresso em outros contextos patológicos, como o câncer de mama, principalmente em estágios metastáticos. Nesse sentido, alterações estruturais e funcionais no domínio Runt têm o potencial de modificar a atividade de RUNX2, tornando-o um possível mediador para formação de microcalcificações e, conseqüentemente, no câncer de mama. **Considerações finais:** Assim, o presente estudo analisou, por meio de ferramentas preditivas *in silico* o impacto funcional e estrutural de variantes não-sinônimas do fator de transcrição RUNX2, permitindo identificar 7 SNPs potencialmente deletérios, que reforçam a possibilidade de essas variantes desempenharem um papel na atividade osteomimética, no desenvolvimento de microcalcificações e no câncer de mama. Ademais, é fundamental realizar validações experimentais das variantes em RUNX2 em pacientes com microcalcificações e/ou neoplasia no tecido mamário, contribuindo, assim, para uma melhor compreensão do papel desse fator de transcrição, além de avaliar o potencial dessas variantes como biomarcadores prognósticos.

PALAVRAS-CHAVE: Variantes Missense. Algoritmo. *In silico*.

PRINCIPAIS REFERÊNCIAS

COX, R. F. et al. Microcalcifications in breast cancer: novel insights into the molecular mechanism and functional consequence of mammary mineralisation. London: British Journal of Cancer, 2012.

MORGAN, M. P.; COOKE, M. M.; MCCARTHY, G. M. Microcalcificações associadas ao câncer de mama: um epifenômeno ou característica biologicamente significativa de tumores selecionados? [S.l.]: Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia, 2005

POLLA, D. L.; CARDOSO, M. T.; SILVA, M. C.; CARDOSO, I. C.; MEDINA, C. T.; ARAUJO, R.; FERNANDES, C. C.; REIS, A. M.; DE ANDRADE, R. V.; PEREIRA, R. W.; POGUE, R. Use of Targeted Exome Sequencing for Molecular Diagnosis of Skeletal Disorders. São Paulo: PLoS One, 2015.

ZHOU, T. H.; FU, H.; ZHAO, S. et al. A superexpressão de RUNX2 promove metástase multiorgânica do câncer de mama através da estabilização de c-Myc. [S.l.]: Cell Death Dis, 2025.