



CoMAU

*XXXII Congresso Médico
Acadêmico da Unicamp*

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

O papel dos polimorfismos de *SOD1* na carcinogênese tireoidiana: uma análise funcional

Autores: Eikmeier V, Teixeira ES, Rodrigues SA, Landim GA, Rabi LT, Ward, LS

Laboratório de Genética Molecular do Câncer



INTRODUÇÃO

Incidência do Câncer de Tireoide Aumento da incidência do câncer de tireoide (5ª posição)

Localização Primária	Casos	%			Localização Primária	Casos	%
Próstata	71.730	30,0%	Homens	Mulheres	Mama feminina	73.610	30,1%
Cólon e reto	21.970	9,2%			Cólon e reto	23.660	9,7%
Traqueia, brônquio e pulmão	18.020	7,5%			Colo do útero	17.010	7,0%
Estômago	13.340	5,6%			Traqueia, brônquio e pulmão	14.540	6,0%
Cavidade oral	10.900	4,6%			Glândula tireoide	14.160	5,8%
Esôfago	8.200	3,4%			Estômago	8.140	3,3%
Bexiga	7.870	3,3%			Corpo do útero	7.840	3,2%
Laringe	6.570	2,7%			Ovário	7.310	3,0%
Linfoma não Hodgkin	6.420	2,7%			Pâncreas	5.690	2,3%
Fígado	6.390	2,7%			Linfoma não Hodgkin	5.620	2,3%

*Números arredondados para múltiplos de 10.

INTRODUÇÃO



Incidência do Câncer de Tireoide

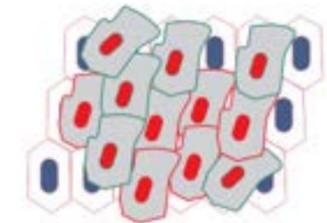
- Detecção por métodos de imagem sensíveis
- Melhor acesso ao sistema de saúde
- Envelhecimento da população
- Fatores exógenos
- Fatores endógenos



INTRODUÇÃO

Espécies reativas de oxigênio (ROS)

Desequilíbrio entre oxidantes e antioxidantes



Dano celular

Oxidantes

Radicais Livres

Peróxido de Hidrogênio (H₂O₂)

Oxigênio Singlet ('O₂)

Sistema antioxidante

- Não-enzimáticos
- Antioxidantes Enzimáticos:
 - * Glutationa
 - * Catalase
 - * **Superóxido dismutase 1**



INTRODUÇÃO

Espécies reativas de oxigênio (ROS)



Oxidantes



Radicais Livres

Peróxido de Hidrogênio (H₂O₂)

Oxigênio Singlet ('O₂)

Sistema antioxidante

- Não- enzimáticos
- Antioxidantes Enzimáticos:

* Glutationa

* Catalase

* **Superóxido dismutase 1**

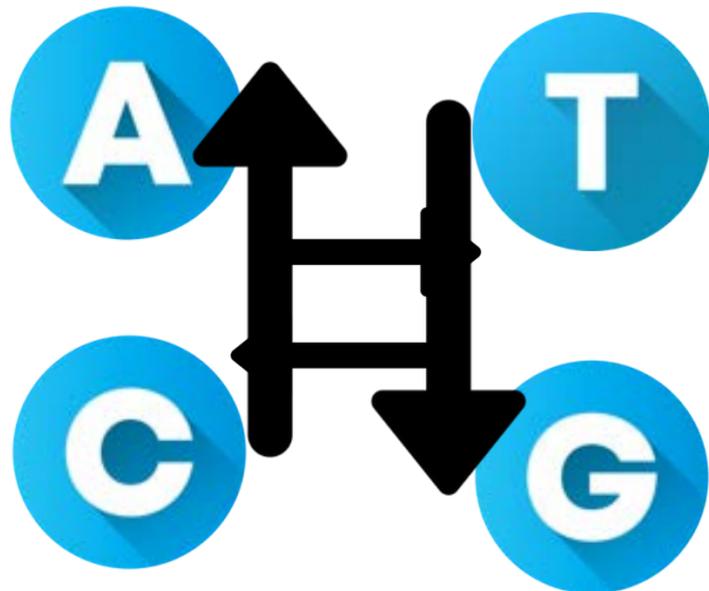


Polimorfismos de Nucleotídeo Único

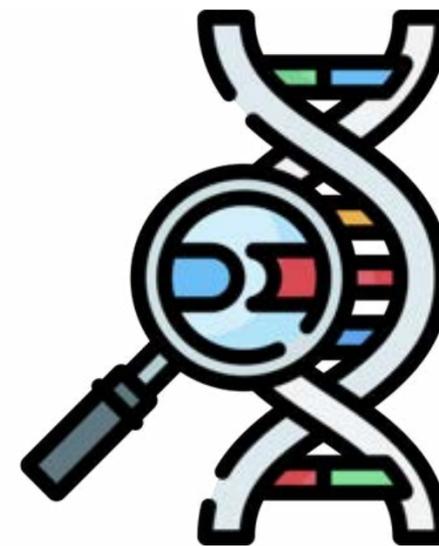
Single Nucleotide Polymorphism (SNP)

(Mutação missense)

Variantes genéticas



Troca de nucleotídeo



SNP

> 1% da população

Substituição de
Aminoácido



Pode influenciar

Estabilidade

Estrutura

Função

Potencial reflexo biológico

Estudo de polimorfismos genéticos

Bioinformática

SNPs

Como selecionar aqueles com
impacto clínico?

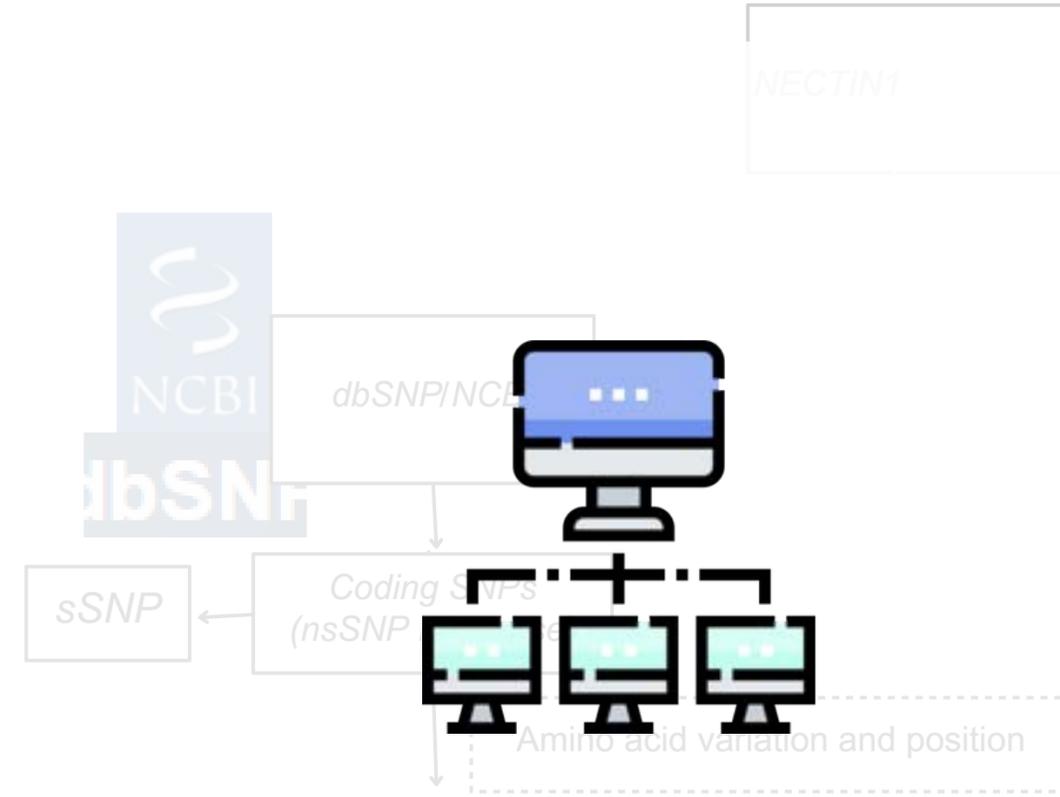


Ciência multidisciplinar que usa ferramentas computacionais para organizar, armazenar e interpretar dados biológicos

Estudo de polimorfismos genéticos

Ferramentas de bioinformática

10	20	30	40	50
MARMGLAGAA	GRWGLALGL	TAFFLPGVHS	QVVQVNSMY	GFIGTDVVLH
60	70	80	90	100
CSFANPLPSV	KITQVTWQKS	TNGSKQVAI	YNPSMGVSVL	APYRERVEFL
110	120	130	140	150
RPSFTDGTIR	LSRLELEDEG	VYICEFATF	TG	RESQLNL
160	170	180	190	200
EGTQAVLRK	KGQDDKLVLA	TCTSANGRPP	VVSWETRLK	GEAEYQEIRN
210	220	230	240	250
PNGTIVTISR	YRLVPSREAR	QSLACVNY	LDL	KESLT
260	270	280	290	300
IEGFDGNWYL	QMDVKLTCK	ADANPPATY	NW	TLNGSLP
310	320	330	340	350
FFKGPINYSL	AGYVLSAN	PISTSGVE	VIT	EFYTP
360	370	380	390	400
PVPTAIIGGV	ASD	YV	MM	IT
410	420	430	440	450
SKAGIPQHHP	PMAQNLQYPD	DSDEKKAGP	LGGSSYESEE	EEEEGGGGGE
460	470	480	490	500
RKVGPHPKY	DEDAKRPYFT	VDEAEARQDG	YDRTLGYQY	DPEQLDAEN
510				
MVSQNDGSFI	SKKEWYV			



UNIPROT
Q15223

Dados de sequenciamento de DNA

Banco de dados biológicos

- Estrutura
- Sequencia
- Evolução

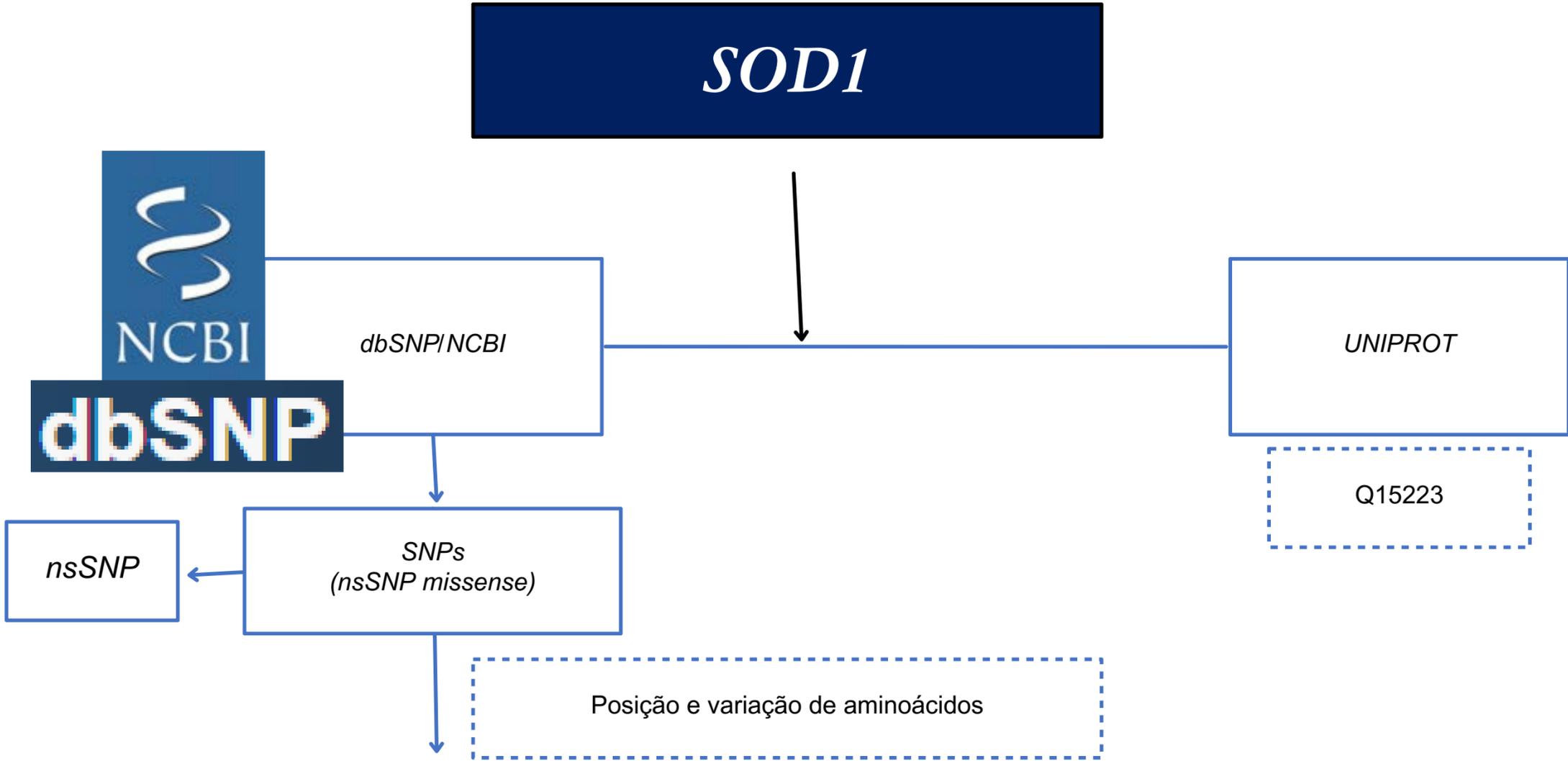


OBJETIVO

Avaliar os possíveis impactos morfofuncionais do polimorfismo de *SOD1* utilizando ferramentas de bioinformática.

Análise de polimorfismos

Análise *in silico*



Análise de polimorfismos

Análise *in silico*

Função

Estabilidade

Patogenicidade



PolymiRTS Database 3.0

HOPE

NetPhos - 3.1

ConSurf



RESULTADOS E DISCUSSÃO

Análise *in silico*



223 SNPs missense



51 SNPs deletérios



Alterações morfofuncionais e de estabilidade proteica

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Análise *in silico*

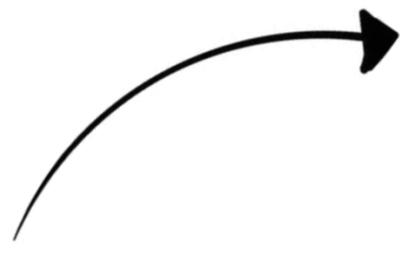
Análise por outras ferramentas

46% (n=23) - SNAP2

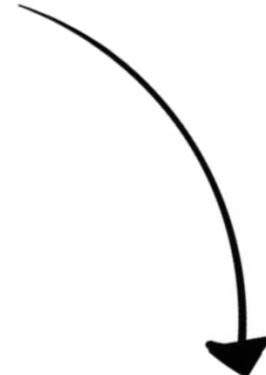
52,9% (n=27) - PANTHER

52,9% (n=27) - PolyPhen-2

52,9% (n=27) - SNP-PhD



Deletérios



Alterações funcionais

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Análise *in silico*

54,9% (n=28) - PMut

39,2% (n=20) - SNPs&GO

87,5% (n=14) – MuPRO e I-
MUTANT

Susceptibilidade a doenças

Diminuição de
estabilidade proteica

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Análise *in silico*

Mais de 7
ferramentas

31,4% (n=16)

Impactos estruturais

Impactos funcionais

Alteração de estabilidade

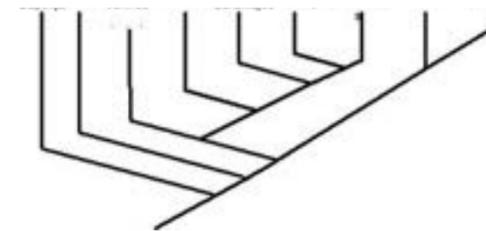
RESULTADOS E DISCUSSÃO

Análise *in silico*

Análise por outras ferramentas

19,6% (n=10) - ConSurf

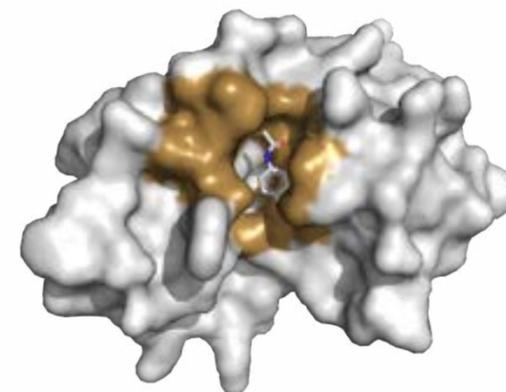
Polimorfismos em regiões
filogeneticamente conservadas



Deletérios

InterPRO

Polimorfismos em resíduos que
compõem sítios ativos da enzima



3 SNPs considerados deletérios
por todas as ferramentas

H47R

H81R

G17S



MAF $\geq 0,1$

RESULTADOS E DISCUSSÃO

> [Thyroid Res. 2012 Dec 27;5\(1\):25. doi: 10.1186/1756-6614-5-25.](#)

Oxidative damage to macromolecules in the thyroid – experimental evidence

Małgorzata Karbownik-Lewińska¹, Agnieszka Kokoszko-Bilska

> [Head Neck. 2010 Jun;32\(6\):750-6. doi: 10.1002/hed.21247.](#)

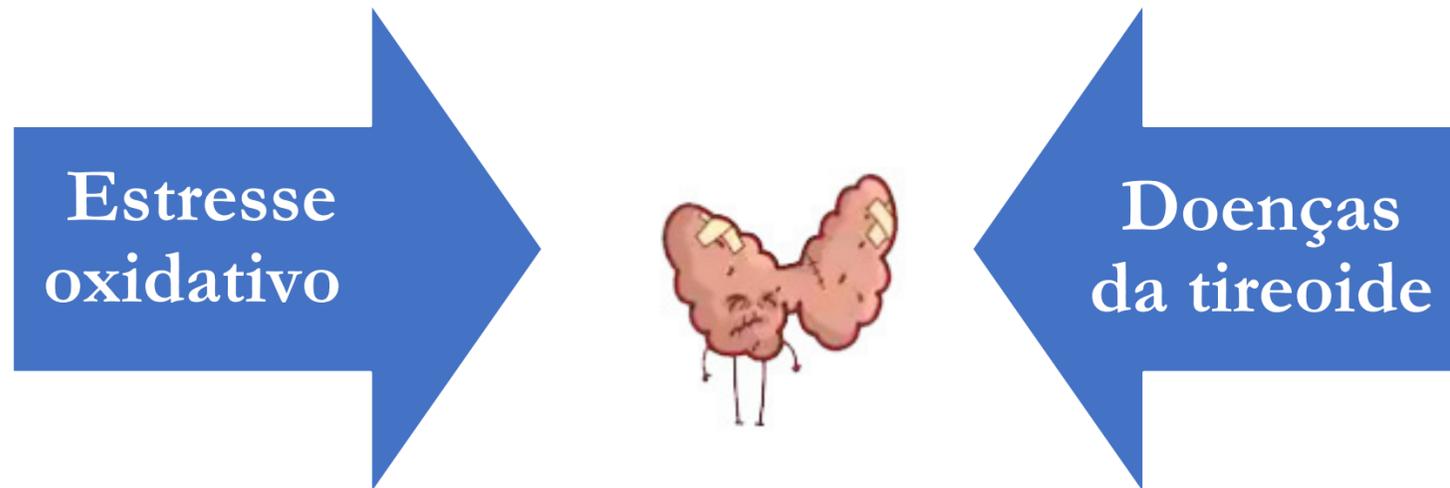
Levels of oxidative damage and lipid peroxidation in thyroid neoplasia

Orla Young¹, Tom Crotty, Rohana O'Connell, Jacintha O'Sullivan, Aongus J Curran

> [J IMAJ ENDOCRINOI. 2012 Jun 29;48\(5\):195-202. doi: 10.1530/JIME-11-0119. Print 2012 Jun.](#)

Distinct pattern of oxidative DNA damage and DNA repair in follicular thyroid tumours

Stefan Karger¹, Kerstin Krause, Cornelia Engelhardt, Carl Weidinger, Oliver Gimm, Henning Dralle, Sien-Yi Sheu-Grabellus, Kurt Werner Schmid, Dagmar Fuhrer



Polimorfismos em enzimas oxidativas

Favoreça a tumorigênese

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Análise *in silico*

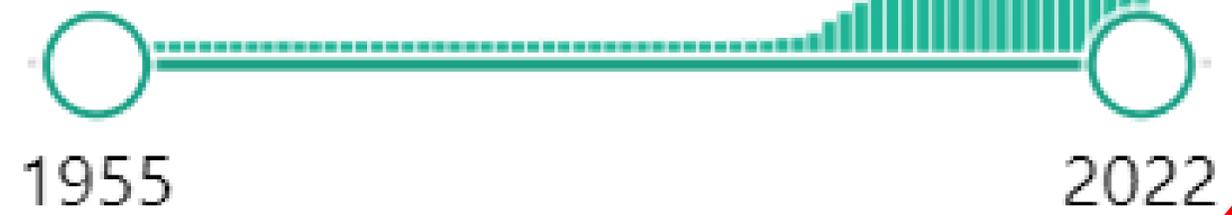


in silico analysis × **Search**

[Advanced](#) [Create alert](#) [Create RSS](#)

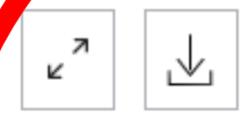
[Save](#) [Email](#) [Send to](#)

RESULTS BY YEAR



MY NCBI FILTERS

RESULTS BY YEAR



> [Biochem Genet.](#) 2021 Dec;59(6):1506-1526. doi: 10.1007/s10528-021-10074-7. Epub 2021 May 4.

In-Silico Analyses of Nonsynonymous Variants in the BRCA1 Gene

Sidra Arshad ¹, Irfan Ishaque ¹, Sidra Mumtaz ¹, Muhammad Usman Rashid ², Naila Malkani ³

> [Eur J Med Genet.](#) 2017 Nov;60(11):572-577. doi: 10.1016/j.ejmg.2017.08.005. Epub 2017 Aug 12.

BRCA1/2 missense mutations and the value of in-silico analyses

Carolin E Sadowski ¹, Daniela Kohlstedt ¹, Cornelia Meisel ¹, Katja Keller ¹, Kerstin Becker ², Luisa Mackenroth ², Andreas Rump ², Evelin Schröck ², Pauline Wimberger ¹, Karin Kast ³

> [Chem Res Toxicol.](#) 2021 Feb 15;34(2):396-411. doi: 10.1021/acs.chemrestox.0c00304.

Epub 2020 Nov 13.

In Silico Models to Predict the Perturbation of Molecular Initiating Events Related to Thyroid Hormone Homeostasis

Marina Garcia de Lomana ^{1 2}, Andreas Georg Weber ¹, Barbara Birk ¹, Robert Landsiedel ¹, Janosch Achenbach ¹, Klaus-Juergen Schleifer ¹, Miriam Mathea ¹, Johannes Kirchmair ²

Review

> [Cell Mol Life Sci.](#) 2019 Jul;76(14):2663-2679. doi: 10.1007/s00018-019-03097-2.

Epub 2019 Apr 13.

Computational algorithms for in silico profiling of activating mutations in cancer

E Joseph Jordan ¹, Keshav Patil ², Krishna Suresh ³, Jin H Park ^{4 5}, Yael P Mosse ^{6 7}, Mark A Lemmon ^{4 5}, Ravi Radhakrishnan ^{8 9 10}

> [Otolaryngol Head Neck Surg.](#) 2015 Apr;152(4):650-4. doi: 10.1177/0194599815569709.

Epub 2015 Mar 2.

In silico analysis of RET variants in medullary thyroid cancer: from the computer to the bedside

Thomas E Heineman ¹, Rohan Joshi ², Marc A Cohen ², William I Kuhel ², David I Kutler ³

> [Drug Metab Lett.](#) 2009 Dec;3(4):242-86. doi: 10.2174/187231209790218145.

Prediction of deleterious functional effects of non-synonymous single nucleotide polymorphisms in human nuclear receptor genes using a bioinformatics approach

Ya-He Liu ¹, Chun Guang Li, Shu-Feng Zhou

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Aplicação da análise *in silico*

Organizar, armazenar e interpretar dados biológicos

Economia de recursos



↓ Geração de resíduos sólidos



51 SNPs



3 SNPs

CONCLUSÃO

Nossos dados mostram que os polimorfismo de SOD1 causam uma diminuição na estabilidade da proteína o que poderia levar a um aumento do estresse oxidativo, favorecendo a carcinogênese tireoidiana.

Nova investigação em casos de tumores tireoidianos se faz necessária.

Agradecimentos

Laboratório Gemoca

Profa. Dra. Laura Ward
Me. Elisângela Teixeira

Dra. Natássia Bufalo
Sofia de Alcântara Rodrigues

Me. Larissa Teodoro
Dra. Karina Peres

