

Influência de alterações no gene *FOXM1* para o desenvolvimento do câncer de próstata em uma coorte do Rio de Janeiro

Autores: Alessandra Lima Dias¹, Yasmin dos Santos Silva Rodrigues da Costa¹, Danielle Dutra Voigt¹, Ritele Bastos de Souza², Kaio Cezar Salum⁴, Enrique Antonio Covarrubias Loayza³, Vivianne Galante Ramos¹, Pedro Hernán Cabello Acero², Tamara Silva¹, Ana Carolina Proença da Fonseca^{1,2,5}

Filiação: ¹Universidade do Grande Rio/AFYA, Rio de Janeiro, Brasil; ²Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil; ³Departamento de Saúde – Policlínica de Duque de Caxias, Universidade do Grande Rio/AFYA, Rio de Janeiro, Brasil; ⁴Hospital Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil; ⁵Universidade Federal do Estado do Rio do Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil.

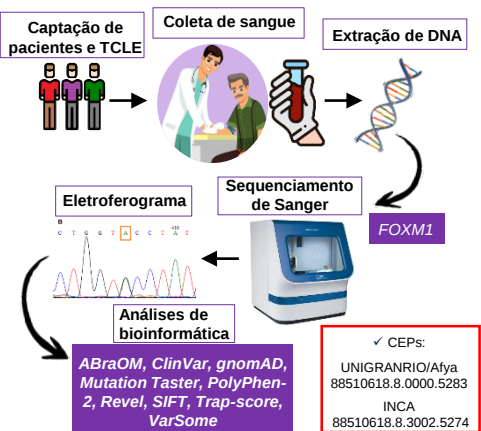
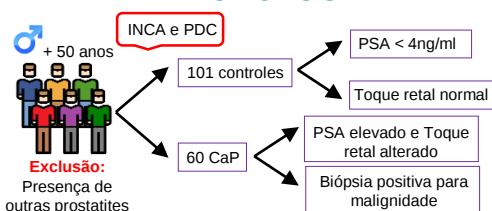
INTRODUÇÃO

O Câncer de Próstata (CaP) se caracteriza pelo crescimento desordenado de células prostáticas, podendo invadir outros tecidos e órgãos. Mundialmente, o CaP é o segundo de maior incidência e o quarto que mais leva a óbito indivíduos do sexo masculino. Possui etiologia crônica e multifatorial. Em relação aos fatores genéticos, alterações em genes associados ao seu desenvolvimento tem sido investigadas quanto ao seu potencial de influência na neoplasia. O gene *FOXM1* é um regulador que desempenha papel importante em diversos processos biológicos e tem sido relacionado ao CaP.

OBJETIVO

O presente estudo objetivou investigar o efeito de alterações no gene *FOXM1*, no risco para o CaP. Além disso, foi realizada uma caracterização do perfil clínico, bioquímico e sociodemográfico.

METODOLOGIA



RESULTADOS

Análise comparativa das variáveis entre os grupos amostrais

Bioquímicas	Sociodemográficos
PSA total (p<0,001) PSA livre (p<0,001) Plaquetas (p=0,027) Hemácias (p=0,019) Hematócrito (p=0,003) Hemoglobina (p=0,006)	Idade (p<0,001) Etnia/cor da pele (p=0,032) Altura (p=0,006)
	Clinicas/sintomatológicas
	Todas analisadas (p<0,001)

Análise *in silico* das variantes sinônimas identificadas no gene *FOXM1*

Ferramentas de bioinformática	rs2072360	rs11548397
MAF	0,10	0,02
Trap-score	0,043	0,1
VarSome (ACMG)	Benigno	Benigno

Análise *in silico* das variantes não sinônimas identificadas no gene *FOXM1*

Ferramentas de bioinformática	rs116425032	rs28990715	rs28919868
MAF	0,01	<0,01	0,03
MAF gnomAD (%) - exoma	0,0006	0,0190	0,0065
MAF gnomAD (%) - genoma	0,0061	0,0158	0,0591
MAF ABRaOM	0,0059	0,0183	0,0380
ClinVar	Benigno	Não reportado	Não reportado
VarSome (ACMG)	Benigno	Benigno	Benigno
PolyPhen - 2	Provavelmente prejudicial	Possivelmente prejudicial	Benigno
SIFT	Deletério	Deletério	Tolerado
Mutation Taster	Causador de doença	Causador de doença	Polimorfismo
Revel	Suporte patogênico	Suporte benigno	Benigno moderado

Alinhamento entre espécies das alterações não sinônimas encontradas no gene *FOXM1*

Homo sapiens (Normal)	DGEAAGCTINNSLSNIQWLRKMS	rs116425032 p.(Ser180Arg)
Homo sapiens (Mutado)	DGEAAGCTINNRSLNIQWLRKMS	
Macaca mulatta	DGEAAGCTINNSLSNIQWLRKTS	
Mus musculus	GGEAAGCTLDNSLSNIQWLRKMS	
Takifugu rubripes	HPLEDLTGLQCLRGS	
Danio rerio	PLDLSLTNIQWLRKMS	
Drosophila melanogaster	SGASAPWLHLSPIVIG	
Xenopus tropicalis	QLNALSNIQWLRKMS	

Homo sapiens (Normal)	LQPSVKVPLPLLAASLMSS	rs28990715 p.(Ala402Glu)
Homo sapiens (Mutado)	LQPSVKVPLPLLAASLMSS	
Macaca mulatta	LQPSVKVPLPLLAASLMSS	
Felis catus	LPLLAASLMSS	
Mus musculus	LQPSVKVPLPLLAASLMSS	
Takifugu rubripes	LPAGVQFTPSQSQH	
Danio rerio	LPISPVSLSTPPQTQNS	
Xenopus tropicalis	LPATEPYAYEAECLE	

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

- As alterações não sinônimas rs116425032 p.(Ser180Arg) e rs28990715 p.(Ala402Glu) mostraram um potencial patogênico
- As mesmas alterações mostraram seus aminoácidos selvagens conservados;
- Esta pesquisa é a primeira a rastrear e investigar a patogenicidade destas alterações em indivíduos com CaP.

Acreditamos que este trabalho possa acrescentar na busca por uma melhor elucidação dos mecanismos genéticos de desenvolvimento do CaP, contribuindo para o aprimoramento de estratégias de combate à doença, através da obtenção de biomarcadores, reduzindo, assim, seus impactos para população.