

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO  
DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA  
CURSO DE LICENCIATURA EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS



ANÁLISE IN SILICO DE POLIMORFISMO DE NUCLEOTÍDEO ÚNICO  
(SNP) DE VARIANTES MISSENSE DO GENE IL17A

João Gabriel da Silva

Recife  
2022

JOÃO GABRIEL DA SILVA

ANÁLISE IN SILICO DE POLIMORFISMO DE NUCLEOTÍDEO ÚNICO  
(SNP) DE VARIANTES MISSENSE DO GENE IL17A

Monografia apresentada ao Curso de  
Licenciatura em Ciências Biológicas/UFRPE  
como requisito parcial para obtenção do grau  
de Licenciado em Ciências Biológicas.

Orientador: Prof Dra Maria de Mascena Diniz  
Maia

Recife

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal Rural de Pernambuco  
Sistema Integrado de Bibliotecas  
Gerada automaticamente, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

- S586a Silva, João Gabriel  
Análise in Silic de POLIMORFISMO DE NUCLEOTÍDEO ÚNICO SNP de variantes missense do gene IL17A / João Gabriel Silva. - 2022.  
48 f. : il.
- Orientadora: Maria de Mascena Diniz Maia.  
Inclui referências.
- Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal Rural de Pernambuco, Licenciatura em Ciências Biológicas, Recife, 2022.
1. Bioinformática. 2. Ensembl. 3. PolyPhen-2. 4. mutação gênica. 5. doença autoimune. I. Maia, Maria de Mascena Diniz, orient. II. Título

JOÃO GABRIEL DA SILVA

ANÁLISE IN SILICO DE POLIMORFISMO DE NUCLEOTÍDEO ÚNICO  
(SNP) DE VARIANTES MISSENSE DO GENE IL17A

Comissão Avaliadora:

---

Profª Dra Maria de Mascena Diniz Maia – UFRPE

Orientador

---

Profª Dra Nara Suzy Aguiar de Freitas – UFRPE

Titular

---

Drª Nadyr Pedi de Souza Flor e Sá – UFPE

Titular

---

Ms. Amanda Virginia Batista Vieira – UPE

Suplente

Recife

2022

## **AGRADECIMENTOS**

A minha mãe Sandra Valéria da Silva, pelo amor, carinho e apoio ao longo da minha vida. Ela é uma das fontes que me move a seguir em frente.

A minha esposa Paula Tavares da Silva, pelo amor e carinho que propicia na minha vida, além de ter ajudado na finalização deste trabalho.

A Profª Drª Maria de Mascena Diniz Maia, pelos conhecimentos necessários para a realização deste estudo, além da paciência, atenção e dedicação que teve.

Arthur Felipe Ferreira de Freitas, pelas orientações no uso dos softwares utilizado neste trabalho.

Aos meus amigos Marcelo Flaviano Gonçalves de Oliveira e Sheila Karine Belo Pedroso, pela amizade, companheirismo e apoio ao longo de toda a graduação.

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	10
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	12
2.1 Interleucina 17A .....	12
2.2 Polimorfismo IL-17A.....	12
2.3 Câncer.....	12
2.4 Artrite Reumatoide.....	13
3. Referências.....	14
4. Capítulo 1 – Artigo 1.....	18
1. Introdução.....	19
1.1 Bioinformática e Análise in Silico.....	19
1.2 Gene IL 17 A.....	20
1.3 Polimorfismo de nucleotídeo único (SNPs).....	20
1.4 Variantes missenses.....	21
2. Materiais e Métodos.....	21
2.1 Seleção das Variantes.....	21
2.2 Análise dos Impactos das Variantes Missenses.....	22
3. Resultados.....	23
4. Discussão.....	44
5. Conclusão.....	44
6. Referências.....	45

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Seleção das 91 Variantes Missenses do Gene IL-17A .....	23
Tabela 2. Análise das 91 Variantes Missenses do Gene IL-17A no Software PolyPhen-2 .....	26
Tabela 3. Análise das 91 Variantes Missenses do Gene IL-17A no Software SNPs&GO .....	31
Tabela 4. Análise das 91 Variantes Missenses do Gene IL-17A no Software PhD-SNP .....	34
Tabela 5. Comparação entre as Análises dos Softwares PolyPhen-2, SNPs&GO e PhD-SNP .....	39

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Valores em Porcentagens das Variantes Missenses Benignas e Prejudiciais das Plataformas PolyPhen-2, SNPs&GO e PhD-SNP.....	39
Figura 2. Diferenças e Similaridades nas Previsões Entre as Plataformas PolyPhen-2, SNPs&GO e PhD-SNP.....	44



## RESUMO

Polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) é o tipo mais comum de variação gênica, com algumas causando doenças. Dessa forma, seu estudo e compreensão é fundamental para o tratamento de inúmeras doenças. De forma rápida e barata, ferramentas in silico são um ótimo caminho para a previsão de possíveis danos que um SNP pode causar. Os SNPs do IL-17A estão envolvidos em várias doenças inflamatórias humanas, como artrite reumatoide, doença inflamatória intestinal, colite ulcerativa, esclerose múltipla, psoríase e câncer. Desse modo, SNPs de IL-17A devem receber um foco maior na área médica. Este estudo teve por objetivo a análise de algumas variantes missense do gene IL-17 A, selecionadas no software Ensembl, por meio das plataformas PolyPhen-2, SNPs&GO e PhD-SNP para verificar se são prejudiciais ou neutras ao organismo humano. O PolyPhen-2 identificou 51,65% variantes benignas, 47,25% prejudiciais e 1,1% desconhecida. No caso das plataformas SNPs&GO e PhD-SNP, ambas identificaram 71,43% variantes benignas e 28,57% prejudiciais. 18,68% são prejudiciais nas três plataformas. Concluimos que SNPs são ótimos marcadores biomoleculares para doenças e ferramentas de análises in Silico são excelentes mecanismos para interpretação de dados e direcionamento de pesquisas.

Palavras-chave: Bioinformática, Ensembl, PolyPhen-2, mutação gênica, doença autoimune

## 1. INTRODUÇÃO

Entender como uma substituição de um aminoácido afeta a estrutura e função da proteína, é fundamental para compreender se tais substituições podem acarretar em prejuízo para o indivíduo. Dessa forma, tais substituições de cunho genético podem ser utilizados como biomarcadores diagnósticos na identificação, prevenção e tratamento precoce dessas doenças (Kaman et al, 2019). Os polimorfismos de nucleotídeos únicos (SNPs) correspondem ao tipo de variação mais comum no genoma, podendo causar grandes doenças ou simplesmente não causar efeito algum. Isso os torna um grande objeto de interesse e pesquisa por parte dos cientistas e médicos, com seu estudo necessitando de abordagens automatizadas pelo grande número de variações genéticas (Navapour & Mogharrab, 2021).

Como são a fonte mais comum de variação gênica, é de grande importância a quantificação rápida e barata do máximo de variações possível. Dessa forma, ferramentas computacionais são utilizadas para se alcançar esses objetivos. Mesmo sendo necessário métodos laboratoriais para obter de forma mais confiável SNPs prejudiciais, o método *in Silico* é uma ótima ferramenta de triagem (Zhang et al, 2020). Desse modo, simular possíveis efeitos prejudiciais ou não de um SNPs, é necessário para direcionar tempo e recursos para as variações genéticas que indicam maiores chances de causar alguma doença (Kasson & Jha, 2018). Por isso, a bioinformática é fundamental para a obtenção de grandes dados genéticos e facilita a interpretação dos dados, podendo ser utilizados para o avanço da medicina (Zhong et al, 2020).

O primeiro membro de seis das interleucinas 17, a IL-17A estão envolvidos na proteção, atuando na defesa contra infecções bacterianas e fúngicas e diversas doenças humanas, como doenças artrite auto-imune e câncer. Dessa forma, o IL-17A se mostra um ótimo alvo para fármacos inibidores (Brevi et al, 2020). Atuante em várias doenças inflamatórias, como espondilite anquilosante, artrite psoriática e artrite reumatoide, a IL-17A vem se mostrando uma interleucina que merece grande atenção médica. Também está envolvida em doenças neurodegenerativas. Outro ponto, é no benefício que traz ao organismo, estando envolvida no reparo de tecidos danificados, induzindo a expressão da proteína 3 alfa derivada da ilhota regeneradora (REG3A) por meio das queratinócitos. O IL-17A também atua no combate a obesidade, inibindo a formação de adipogênese (Chen et al, 2020).

Desse modo, o presente trabalho teve por objetivo realizar a análise de variantes missenses da IL-17A selecionadas na plataforma Ensembl por meio dos Softwares PolyPhen-2, SNPs&GO e PhD-SNP e identificar variantes prejudiciais ou benéficas ao organismo humano.

## 2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 2.1 Interleucina 17A

Sendo o primeiro membro de seis, do A ao F, descrito da família IL-17, a Interleucina 17A (IL-17A) demonstrou um grande papel na defesa imunológica (Abusleme & Moutsopoulos, 2016). Sendo uma família evolutiva bastante antiga, presente em moluscos, ouriços do mar e peixes sem mandíbulas, isso sugere que a família IL-17 foi bastante conservada durante a evolução, justificando seu importante papel na imunologia pela sua função pró-inflamatória (McGeachy et al, 2019). A 17A (IL-17A) possui uma grande importância médica, pois é uma das citocinas que mais atua na defesa imunológica e em processos inflamatórios. Por sua importância, é uma das citocinas mais estudadas (Chen & Kolls, 2017). IL-17A está envolvida nos processos de várias doenças autoimunes, pois produz citocinas pró-inflamatórias (López et al, 2020). Aumento da expressão da citocina IL-17A está associada a várias doenças humanas como, cirrose biliar primária, doença inflamatória intestinal, colite ulcerativa, artrite reumatoide, psoríase, esclerose múltipla e asma (Osman et al, 2021) (López et al, 2020), (Chen & Kolls, 2017). A IL-17A também está envolvida no aumento da reação inflamatória em diabetes mellitus (Qiu et al, 2020).

### 2.2 Polimorfismo IL-17A

Polimorfismos do IL-17A estão envolvidos em processos de algumas doenças. Há indícios que o polimorfismo IL-17A *rs2275913* está associado ao risco de derrame isquêmico, doença que causa morte ou incapacidade de longo prazo (Huang et al, 2017). Do mesmo modo, a mesma variante (*rs2275913*) pode causar uma predisposição à pré-eclâmpsia, doença que causa pressão arterial elevada durante a gravidez (Lang et al, 2021). Outra doença que pode ter influência do polimorfismo *rs2275913* é a úlcera aftosa, doença que causa lesões superficiais no interior da boca ou na base das gengivas (Xiang et al, 2020). Outra variante do IL-17A (*rs8193036*), pode contribuir na patogênese da Leishmaniose visceral, doença causada por protozoários do gênero *Leishmania* (Khatonier et al, 2020).

### 2.3 Câncer

Como uma das principais causas de morte no mundo e que impacta diretamente na expectativa de vida, o câncer é uma das doenças que mais recebe destaque da medicina. Sua incidência vem aumentando em todo mundo, o que mostra a importância de estudos sobre a doença (Sung et al, 2020). Sendo o terceiro câncer mais comum nos homens e terceiro nas mulheres, o câncer colorretal (CRC) pode ter relação com polimorfismo do IL-17A rs2275913 (Zhang & Wang, 2020). Outro tipo de câncer possivelmente influenciado por polimorfismos IL-17A G197A é o gástrico, indicando que pode aumentar o risco de desenvolver a doença (Hu, Kong & Pan, 2018). Outro estudo indica que o câncer que mais mata no mundo, o de pulmão, também pode ter seu potencial agravado por polimorfismo de IL-17A rs8193036. Isso demonstra que polimorfismos de IL-17A podem ser usados como biomarcadores prognósticos e preditivos para pacientes com riscos maiores e contra certos tipos de câncer (Lee et al, 2021).

#### 2.4 Artrite Reumatoide

A artrite reumatoide (AR) é caracterizada por uma ação destrutiva dos ossos causada por uma inflamação das articulações. Afetando entre 0,1-2,0% da população mundial, com causas genéticas e ambientais envolvidas no desenvolvimento da doença (Almutairi et al, 2020). A AR se caracteriza por ser uma doença autoimune, com a IL-17A sendo uma citocina bastante expressa em pacientes com essa doença, pois é uma das citocinas que mais atuam em doenças com características inflamatórias. Com isso, estudos indicam que o polimorfismo de IL-17A rs2275913 está relacionado com a suscetibilidade de RA na população europeia (Chen et al, 2021). Outra doença que afeta as articulações, a osteoartrite (OA), estudos indicam que o polimorfismo de IL-17A rs2275913 aumenta as chances de desenvolver a doença (Yang et al, 2020).

Sendo assim, o polimorfismo de IL-17A vem se mostrando importante como biomarcadores, que podem ser utilizados em exames clínicos para prevenção e tratamento antecipado antes que as doenças se desenvolvam em casos mais graves.

### 3. Referências

Kaman T, Karasakal ÖF, Özkan Oktay E, Ulucan K, Konuk M. In silico approach to the analysis of SNPs in the human APAF1 gene. *Turk J Biol.* 2019 Dec 13;43(6):371-381. doi: 10.3906/biy-1905-18. PMID: 31892812; PMCID: PMC6911258.

Navapour L, Mogharrab N. In silico screening and analysis of nonsynonymous SNPs in human CYP1A2 to assess possible associations with pathogenicity and cancer susceptibility. *Sci Rep.* 2021 Mar 2;11(1):4977. doi: 10.1038/s41598-021-83696-x. PMID: 33654112; PMCID: PMC7925555.

Zhang M, Huang C, Wang Z, Lv H, Li X. In silico analysis of non-synonymous single nucleotide polymorphisms (nsSNPs) in the human GJA3 gene associated with congenital cataract. *BMC Mol Cell Biol.* 2020 Mar 6;21(1):12. doi: 10.1186/s12860-020-00252-7. PMID: 32143568; PMCID: PMC7060521.

Kasson PM, Jha S. Adaptive ensemble simulations of biomolecules. *Curr Opin Struct Biol.* 2018 Oct;52:87-94. doi: 10.1016/j.sbi.2018.09.005. Epub 2018 Sep 25. PMID: 30265901; PMCID: PMC6394865.

Zhong Y, Xu F, Wu J, Schubert J, Li MM. Application of Next Generation Sequencing in Laboratory Medicine. *Ann Lab Med.* 2021 Jan;41(1):25-43. doi: 10.3343/alm.2021.41.1.25. Epub 2020 Aug 25. PMID: 32829577; PMCID: PMC7443516.

Brevi A, Cogrossi LL, Grazia G, Masciovecchio D, Impellizzieri D, Lacanfora L, Grioni M, Bellone M. Much More Than IL-17A: Cytokines of the IL-17 Family Between Microbiota and Cancer. *Front Immunol.* 2020 Nov 10;11:565470. doi: 10.3389/fimmu.2020.565470. PMID: 33244315; PMCID: PMC7683804.

Chen J, Liu X, Zhong Y. Interleukin-17A: The Key Cytokine in Neurodegenerative Diseases. *Front Aging Neurosci.* 2020 Sep 29;12:566922. doi: 10.3389/fnagi.2020.566922. PMID: 33132897; PMCID: PMC7550684.

Abusleme L, Moutsopoulos NM. IL-17: overview and role in oral immunity and microbiome. *Oral Dis*. 2017 Oct;23(7):854-865. doi: 10.1111/odi.12598. Epub 2016 Dec 27. PMID: 27763707; PMCID: PMC5398954.

McGeachy MJ, Cua DJ, Gaffen SL. The IL-17 Family of Cytokines in Health and Disease. *Immunity*. 2019 Apr 16;50(4):892-906. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.021. PMID: 30995505; PMCID: PMC6474359.

Chen K, Kolls JK. Interleukin-17A (IL17A). *Gene*. 2017 May 30;614:8-14. doi: 10.1016/j.gene.2017.01.016. Epub 2017 Jan 22. PMID: 28122268; PMCID: PMC5394985.

López-Mejías R, Genre F, Remuzgo-Martínez S, Pulito-Cueto V, Sevilla-Pérez B, Llorca J, Ortego-Centeno N, Mijares V, Lera-Gómez L, Leonardo MT, Peñalba A, Cabero MJ, Martín-Penagos L, Miranda-Fillooy JA, Navas Parejo A, Sánchez Pérez J, de Argila D, Rubio E, León Luque M, Blanco-Madrigal JM, Galíndez-Agirregoikoa E, Martín J, Blanco R, Castañeda S, González-Gay MA. Influence of IL17A gene on the pathogenesis of immunoglobulin-A vasculitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2020 Mar-Apr;38 Suppl 124(2):166-170. Epub 2020 Mar 25. PMID: 32242803.

Osman RM, Noma M, Ahmed AE, Abdelbagi H, Omer RA, Ali MM, Mohammed Alameen AA, Edris AM, Muneer MS, Siddig O, Hassan R, Ahmed ES, Hassan LA, Bakheet OEH, Ahmed A, Mohamed NS, Siddig EE. Association of interleukin-17A rs2275913 polymorphism with rheumatoid arthritis susceptibility in Sudanese population. *SAGE Open Med*. 2021 May 31;9:20503121211020207. doi: 10.1177/20503121211020207. PMID: 34104441; PMCID: PMC8170312.

Qiu AW, Cao X, Zhang WW, Liu QH. IL-17A is involved in diabetic inflammatory pathogenesis by its receptor IL-17RA. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2021 Jan;246(1):57-65. doi: 10.1177/1535370220956943. Epub 2020 Sep 9. PMID: 32903039; PMCID: PMC7798001.

Huang HT, Lu YL, Wang R, Qin HM, Wang CF, Wang JL, Xiang Y, Guo J, Lan Y, Wei YS. The association of IL-17A polymorphisms with IL-17A serum levels and risk of ischemic

stroke. *Oncotarget*. 2017 Oct 5;8(61):103499-103508. doi: 10.18632/oncotarget.21498. PMID: 29262579; PMCID: PMC5732745.

Lang X, Liu W, Hou Y, Zhao W, Yang X, Chen L, Yan Q, Cheng W. IL-17A polymorphism (rs2275913) and levels are associated with preeclampsia pathogenesis in Chinese patients. *BMC Med Genomics*. 2021 Jan 6;14(1):5. doi: 10.1186/s12920-020-00840-8. PMID: 33407460; PMCID: PMC7789345.

Xiang H, Cheng D, Guo H, Wang Y, Jia Z, Gao Q. Relationships of interleukin-17 polymorphisms with recurrent aphthous ulcer risk in a Han Chinese population. *J Int Med Res*. 2020 Dec;48(12):300060520976833. doi: 10.1177/0300060520976833. PMID: 33351682; PMCID: PMC7758661.

Khatonier R, Khan AM, Sarmah P, Ahmed GU. Role of IL-17 gene polymorphism in Indian kala-azar. *J Vector Borne Dis*. 2020 Jan-Mar;57(1):23-30. doi: 10.4103/0972-9062.308795. PMID: 33818451.

Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338.

Zhang S, Wang X. The IL-17A rs2275913 polymorphism is associated with colorectal cancer risk. *J Int Med Res*. 2020 Dec;48(12):300060520979117. doi: 10.1177/0300060520979117. PMID: 33323002; PMCID: PMC7745596.

Hu L, Kong F, Pan Y. Association between IL-17A G197A polymorphism and gastric cancer risk: an updated meta-analysis based on 6,624 cases and 7,631 controls. *Onco Targets Ther*. 2018 Feb 5;11:703-710. doi: 10.2147/OTT.S151129. PMID: 29440917; PMCID: PMC5804291.

Lee KL, Lai TC, Wang YC, Shih PC, Yang YC, Tsao TC, Liu TC, Wen YC, Chang LC, Yang SF, Chien MH. Potential Impacts of Interleukin-17A Promoter Polymorphisms on the EGFR Mutation Status and Progression of Non-Small 14. *Cell Lung Cancer in Taiwan*. *Genes*



(Basel). 2021 Mar 17;12(3):427. doi: 10.3390/genes12030427. PMID: 33802737; PMCID: PMC8002550.

Almutairi, K., Nossent, J., Preen, D., Keen, H., & Inderjeeth, C. (2020). The global prevalence of rheumatoid arthritis: a meta-analysis based on a systematic review. *Rheumatology International*, 41(5), 863–877. doi:10.1007/s00296-020-04731-0

Chen P, Li Y, Li L, Zhang G, Zhang F, Tang Y, Zhou L, Yang Y, Li J. Association between the interleukin (IL)-17A rs2275913 polymorphism and rheumatoid arthritis susceptibility: a meta-analysis and trial sequential analysis. *J Int Med Res*. 2021 Oct;49(10):3000605211053233. doi: 10.1177/03000605211053233. PMID: 34704484; PMCID: PMC8554571.

Yang HY, Liu YZ, Zhou XD, Huang Y, Xu NW. Role of IL-17 gene polymorphisms in osteoarthritis: A meta-analysis based on observational studies. *World J Clin Cases*. 2020 Jun 6;8(11):2280-2293. doi: 10.12998/wjcc.v8.i11.2280. PMID: 32548158; PMCID: PMC7281068.

4. Capítulo 1 – Artigo 1

Artigo a ser enviado para a revista International Journal of Sciences

## Resumo

A necessidade de se analisar grandes dados genéticos, se tornou essencial pelo rápido sequenciamento de variantes gênicas. O tipo mais comum de variação gênica são os polimorfismos de nucleotídeo único (SNP). Dessa forma, é importante dar um foco especial a esse tipo de mutação, pois algumas mutações estão envolvidas em doenças - variantes missenses. SNPs do IL-17A estão envolvidos em doenças humanas como, alguns tipos de câncer, artrite reumatoide, doença de Crohn e esclerose múltipla. Sendo assim, ferramentas de bioinformática são excelentes para prever possíveis danos aos portadores de certos polimorfismos, além de acelerar a interpretação de dados, algo de extrema importância no campo da medicina. Utilizando a plataforma Ensembl, 91 variantes missenses foram selecionadas. Suas análises foram realizadas nas plataformas PolyPhen-2, SNPs&GO e PhD-SNP. No PolyPhen-2, 47 variantes Benignas, 11 Possivelmente Prejudiciais, 32 Provavelmente Prejudiciais e 1 Desconhecida. No caso das plataformas SNPs&GO e PhD-SNP, 65 variantes são neutras e 26 são potencialmente prejudiciais. Um total de 17 variantes são prejudiciais nas três plataformas. Assim, podemos concluir que variantes missenses são bons marcadores biomoleculares no prognóstico, diagnóstico e resposta terapêutica ao tratamento de diversas doenças humanas. Com o uso das ferramentas de bioinformática, as análises in silico auxiliam de maneira fácil a interpretar os dados.

## 1. Introdução

### 1.1 Bioinformática e Análise in Silic

A bioinformática é uma excelente ferramenta para analisar grandes quantidades de dados biológicos, principalmente de variações genéticas e de antever o funcionamento de genes e proteínas, algo de elevada importância no campo da medicina (Rozario, Sharker e Nila, 2021). Dessa forma, é possível dedicar recursos e esforços em resultados que apresentem significativo potencial de efeito (Poon, 2021). Um bom exemplo da utilização da bioinformática no campo médico é no tratamento do câncer, pois como uma doença multifatorial, requer tratamento diferenciado para cada caso, exigindo uma análise de grandes quantidades de informações para personalizar o tratamento (Canzoneri R. et al, 2019). Programas computacionais sequenciam e analisam o genoma da célula

cancerígena, permitindo personalizar o tratamento, com fármacos específicos, excluindo os não eficientes e agilizando o tratamento mais adequado (Canzoneri R. et al, 2019). Assim, essa enorme quantidade de dados armazenados em bancos de dados são uma fonte valiosa e diversa para prever e compreender os efeitos de variantes genômica em doenças como diabetes mellitus tipo II, leucemia linfoblástica aguda, ou câncer (Petrosino et al, 2021). Essa grande quantidade de informações podem ser utilizadas para o desenvolvimento de drogas e vacinas (Sarma et al, 2020). Com a análise *in silico* provendo dados confiáveis, é possível encurtar o tempo de análises direcionando os recursos de forma mais precisa (Meléndez et al, 2019).

## 1.2 Gene IL 17 A

O gene IL17A, expresso principalmente por células T CD4<sup>+</sup> (Th17), mas em menor medida por células CD8<sup>+</sup>, gama-delta T, células linfóides inatas e em alguns casos neutrófilos, são indutoras de inflamação nos tecidos, estando no centro de várias doenças autoimunes: esclerose múltipla, artrite reumatoide, doença de Crohn, colite ulcerativa e lúpus eritematoso sistêmico (Chen & Kolls, 2017). Além disso, células Th17 desempenham o papel de proteger os indivíduos de infecções bacterianas e fúngicas, mas agem de forma negativa em infecções virais, mostrando como esse tipo de célula é importante no sistema imune (Chen & Kolls 2017). Polimorfismos no gene IL17A indicam causar várias doenças humanas: como osteoartrite do joelho em asiáticos e caucasianos (Lu F. et al, 2019); risco de câncer colorretal (Wang & Zhang, 2020); suscetibilidade de psoríase (Chen & Kolls 2017), (Kaur R. et al. 2018); e suscetibilidade a neoplasias do sistema digestivo (Gao JF. et al, 2018). Pelo seu envolvimento em diferentes doenças, muitos medicamentos como vacina e inibidores, tem como objetivo agir no IL17A (Chen & Kolls, 2017). O IL-17A localizado no cromossomo 6, também está relacionado com o cancer de mama, podendo ser utilizado como marcador para diagnóstico (Mohammed & Al-Janabi, 2021).

## 1.3 Polimorfismo de Nucleotídeo Único (SNPs)

Sendo responsável por 90% da variação genética humana, polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) são responsáveis por cerca de 50% das doenças humanas relacionadas à variação genética (Rozario, et al, 2021). SNPs representam o tipo mais comum de

variação genética em humanos (Petrosino et al, 2021). Em regiões codificantes podem não ter efeito no organismo, ou seja, neutras, mas podem desempenham alguma função, como em doenças sendo funcionais (Rozario et al, 2021), (Ramírez-Bello & Jiménez-Morales, 2017). As SNPs neutras não alteram a sequência de aminoácidos, causando uma mutação sinônima, mas SNPs funcionais alteram a sequência de aminoácido, se tornando responsáveis por causar uma variedade de doenças genéticas, sendo uma mutação não sinônima (Hossain et al, 2020). Variações genéticas causadas por esses SNPs, que ocorrem em regiões codificadoras de proteínas, alteram o aminoácido codificado no local de mutação e podem causar alterações estruturais e funcionais na proteína (Hossain et al, 2020), (Arshad M. et al, 2018). Essas alterações na proteína podem causar várias doenças, como é o de polimorfismo no gene TAGAP, associado com doenças auto-imunes, com na artrite reumatóide e esclerose múltipla (Arshad M. et al, 2018). As SNPs também estão envolvidas no desenvolvimento de câncer de próstata (Xia & Sun, 2019). As SNPs estão envolvidas no desenvolvimento em cerca de 50% das doenças genéticas (Rozario et al, 2021), (Hossain et al, 2020), (Arshad M. et al, 2018). Além disso, estão envolvidas em regiões regulatórias no genoma, podendo influenciar a expressão genética (Degtyareva et al, 2021). Por isso, entender melhor sua função contribui para elucidar as doenças genéticas (Ramírez-Bello & Jiménez-Morales, 2017).

#### 1.4 Variantes missenses

Uma única alteração no aminoácido de uma proteína pode causar consequências drásticas para o organismo, por isso mutações missenses que geram tais variações são de grande interesse clínico (Petrosino et al, 2021). Representando cerca de 38% dos distúrbios genéticos, mostra a importância de se compreender as mutações missenses (Raraigh et al, 2018). Dessa forma, mapeando mutações missense pode ser utilizados no meio clínico para prever futuras doenças genéticas, como as variantes missenses podem indicar propensão a doenças genéticas, identificação e classificação de variantes missense é utilizado no diagnóstico precoce, podendo aumentando a vigilância em pacientes saudáveis, podendo realizar cirurgia profilática ou terapias inibidoras, como no caso de câncer de ovário, mama (Golubeva et al, 2019) e espondilite anquilosante (Tan et al, 2018).

Por esse motivo, o presente estudo deve o objetivo de obter resultados prejudiciais ou neutros de algumas variantes missense do gene IL-17 A, selecionadas na plataforma Ensembl e analisadas pelos software PolyPhen-2, SNPs&GO e PhD-SNP.

## 2. Materiais e Métodos

### 2.1 Seleção das Variantes

A plataforma Ensembl (<https://useast.ensembl.org/index.html> acessada no dia 16/10/2022) possui um banco de dados genômicos, que entre outras funções, possui um grande número de polimorfismo gênico (Yates et al, 2020). Com uma grande quantidade de genes eucariotas catalogados, é uma ótima plataforma para selecionar variantes missenses de genes de interesse (Cunningham et al, 2022). Por possuir um grande catálogo de variações gênicas, sua utilização para reunir de forma rápida e organizada polimorfismos gênicos, o torna uma eficiente ferramenta na associação de polimorfismos gênicos com o risco de doenças (Hunt et al, 2018).

Na plataforma Ensembl foi selecionado o gene Humano IL-17A. O transcrito ENST000000648244.1 foi o selecionado, possui 1871 pares de bases e sua proteína 155 aminoácidos. Na opção "Variants" foi possível selecionar as variantes Missenses desejadas.

### 2.2 Análise dos Impactos das Variantes Missenses

Os Software PolyPhen-2, SNPs&GO e PhD-SNP foram usados para analisar o impacto das substituições de aminoácidos na função da proteína.

O PolyPhen-2 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/> acessado no dia 16/10/2022) é uma ferramenta utilizada para prever o impacto de variações na sequência de aminoácidos de uma proteína, sendo uma Software capaz de analisar grandes quantidades de dados de polimorfismos gênicos, focando em SNPs na região codificadoras de proteínas. Dessa forma, é possível utilizar a ferramenta para analisar alelos possivelmente prejudiciais para o indivíduo. O protocolo utilizado no presente estudo foi o WHES.db, que utiliza previsões pré-armazenadas nos bancos de dados da plataforma. Os resultados possíveis da análise são: benigno, possivelmente prejudicial e provavelmente prejudicial, atribuindo uma "pontuação" que varia entre 0 e 1, com 0 sendo benigno e 1 prejudicial. Também há uma pontuação para "sensibilidade" e "especificidade", informando o grau de confiança da análise variando de 0 a 1 (Adzhubei et al, 2013). Foi utilizando o código Uniprot da proteína do Ensembl (Q16552), mais a posição da mutação da proteína, em seguida o aminoácido selvagem e logo depois o novo. (Por exemplo: Q16552 2 T A).

O SNPs&GO (<https://snps-and-go.biocomp.unibo.it/snps-and-go/> acessado no dia 16/10/2022) é um Software que prevê se uma determinada mutação proteica de um SNP

pode acarretar na incidência de doenças humanas. Utilizando um método de análise baseado em máquina de vetores de suporte (SVM), reconhece padrões com base em dados proteicos, como função, sequência e estrutura proteica, calculando se haverá prejuízo em função da proteína. A cada análise é atribuída uma pontuação que varia de 0 (não confiável) a 10 (confiável), chamada de RI - índice de confiabilidade (Calabrese et al, 2009). Para realizar a análise, é necessário preencher os campos da plataforma com o código UniProt, posição da mutação na proteína e resíduo selvagem e da substituição.

O PhD-SNP (<https://snps.biofold.org/phd-snp/phd-snp.html> acessado no dia 16/10/2022) opera nos mesmos parâmetros do SNPs&GO, utilizando métodos de análises SVM (Capriotti et al, 2006). Para realizar a análise, é necessário preencher os campos com a sequência da proteína, código UniProt, posição da mutação na proteína e o resíduo novo. Neste trabalho, utilizamos as ferramentas PolyPhen-2, SNPs&GO e PhD-SNP para analisar possíveis mutações deletérias dos polimorfismos selecionados do IL-17A.

### 3. Resultados

Um total de 91 variantes missenses foram selecionadas na plataforma Ensembl (Tabela 1). As variantes foram submetidas a análises nos Software PolyPhen-2, SNPs&GO e PhD-SNP. No Software PolyPhen-2 foram identificadas 47 variantes Benignas, 11 Possivelmente Prejudiciais, 32 Provavelmente Prejudiciais e 1 Desconhecida (Tabela 2). No Software SNPs&GO foram identificados 65 variantes Neutras e 26 com possibilidades de provocar doenças (Tabela 3). No Software PhD-SNP, foram identificados 65 variantes Neutras e 26 indicando a possibilidade de provocar doenças (Tabela 4).

Tabela 1. Seleção das 91 Variantes Missenses do Gene IL-17A na plataforma Ensembl

VARIANTE ID	POSIÇÃO EM CDS	POSIÇÃO EM PROTEÍNA	ALELO ORIGINAL/SUBSTITUÍDO	AMINOÁCIDO ORIGINAL/SUBSTITUÍDO
rs761536762	4	2	A/G	T, A
rs1457371293	7	3	C/G	P, A
rs1179111332	10	4	G/A	G, R
rs1410140371	15	5	G/C	K, N
rs1421825821	17	6	A/C	T, P
rs1163865638	16	6	C/T	T, I
rs1328913681	23	8	T/C	L, S

rs1394860452	26	9	T/C	V, A
rs762765742	32	11	T/C	L, P
rs750881577	38	13	T/A	L, Q
rs1255951047	43	15	C/G	L, V
rs1236360666	48	16	G/A	S, N
rs751616243	47	16	C/G	S, R
rs1191322787	55	19	G/A	A, T
rs369300495	59	20	T/C	I, T
rs1582237603	73	25	A/G	I, V
rs1187930738	80	27	T/C	I, T
rs1348882769	79	27	A/G	I, V
rs144233360	86	29	G/A	R, Q
rs757736597	88	30	A/T	N, Y
rs1285825975	95	32	G/A	G, E
rs746503257	106	36	T/C	S, P
rs768149285	113	38	A/T	D, V
rs776322859	115	39	A/G	K, E
rs1365509391	116	39	A/G	K, R
rs747773286	119	40	A/C	N, T
rs769613834	122	41	T/A	F, Y
rs762757093	125	42	C/T	P, L
rs780218416	128	43	G/A	R, Q
rs566045823	127	43	C/T	R, W
rs759761787	130	44	A/C	T, P
rs767695440	131	44	C/T	T, I
rs997763562	149	50	A/G	N, S
rs1327295035	155	52	A/G	H, R
rs201890924	160	54	G/A	R, Q



rs754178712	161	54	C/A/T	R, W
rs1245219600	167	56	C/A	T, N
rs1435810177	172	58	A/C	T, P
rs953491556	175	59	A/T	N, Y
rs1195936847	182	61	A/G	K, R
rs754531736	194	65	G/A	D, G
rs780646538	193	65	A/G	D, N
rs148704956	197	66	A/G	Y, C
rs769455698	199	67	T/C	Y, H
rs777429640	203	68	C/G	N, S
rs948797711	204	68	A/G	N, K
rs747814163	206	69	G/A	R, Q
rs1213956454	212	71	A/C	T, I
rs138238811	211	71	C/T	T, P
rs578005242	221	74	G/C	W, S
rs1177256325	225	75	T/A	N, K
rs1380289273	226	76	C/A	L, I
rs1401456522	227	76	T/C	L, P
rs777451627	232	78	C/T	R, C
rs768767102	236	79	A/G	N, S
rs1217461322	253	85	T/G	Y, D
rs372751013	259	87	T/A	S, A
rs765332494	268	90	G/A	W, R
rs1180318768	271	91	G/T	E, K
rs151317528	273	91	G/T	E, D
rs763243057	274	92	G/T	A, S
rs1259842626	281	94	G/C	C, S
rs755641354	283	95	C/T	R, C

rs753474484	292	98	G/A	G, S
rs868361380	293	98	G/C	G, A
rs1168004594	296	99	G/T	C, F
rs375068948	298	100	A/C	I, L
rs988912244	302	101	A/T	N, I
rs1474496126	301	101	A/T	N, Y
rs745674559	316	106	G/A	V, M
rs1347847159	320	107	A/G	D, G
rs780196923	326	109	A/G	H, R
rs932255819	329	110	T/G	M, R
rs139375510	340	114	C/G	P, A
rs748124159	343	115	A/G	I, V
rs770066194	344	115	T/A	I, N
rs1452861628	355	119	A/G	I, V
rs1386733908	361	121	G/A	V, I
rs145530358	368	123	G/A	R, H
rs1235568790	371	124	G/A	R, K
rs1336318401	373	125	G/A	E, K
rs767872393	376	126	C/A	P, T
rs1343283331	383	128	A/G	H, R
rs756665674	389	130	C/G	P, R
rs147810050	401	134	G/A	R, Q
rs1582238671	412	138	A/C	I, L
rs199827182	416	139	T/C	L, P
rs1163763403	434	145	C/T	T, I
rs1250966771	442	148	A/T	T, S
rs1444067564	446	149	C/T	P, L
rs1308096563	463	155	G/T	A, S

Tabela 2. Análise das 91 Variante Missense do Gene IL-17A no Software PolyPhen-2

VARIANTE ID	CÓDIGO UniProt	POSIÇÃO EM PROTEÍNA	AMINOÁCIDO ORIGINAL/NOVO	RESULTADO/SCORE	SENSIBILIDADE/ESPECIFICIDADE
rs761536762	Q16552	2	T A	BENIGNA/0,000	1,00/0,00
rs1457371293	Q16552	3	P A	BENIGNA/0,028	0,95/0,81
rs1179111332	Q16552	4	G R	BENIGNA/0,003	0,98/0,44
rs1410140371	Q16552	5	K N	BENIGNA/0,067	0,94/0,84
rs1421825821	Q16552	6	T P	BENIGNA/0,002	0,99/0,30
rs1163865638	Q16552	6	T I	BENIGNA/0,002	0,99/0,30
rs1328913681	Q16552	8	L S	BENIGNA/0,000	1,00/0,00
rs1394860452	Q16552	9	V A	BENIGNA/0,000	1,00/0,00
rs762765742	Q16552	11	L P	PROVAVELMENTE PREJUDICIAL/0,982	0,75/0,96
rs750881577	Q16552	13	L Q	PROVAVELMENTE PREJUDICIAL/0,999	0,14/0,99
rs1255951047	Q16552	15	L V	PROVAVELMENTE PREJUDICIAL/0,999	0,14/0,99
rs1236360666	Q16552	16	S N	BENIGNA/0,004	0,97/0,59
rs751616243	Q16552	16	S R	POSSIVELMENTE PREJUDICIAL/0,531	0,88/0,90
rs1191322787	Q16552	19	A T	BENIGNA/0,200	0,92/0,88
rs369300495	Q16552	20	I T	BENIGNA/0,002	0,99/0,30
rs1582237603	Q16552	25	I V	BENIGNA/0,000	1,00/0,00
rs1187930738	Q16552	27	I T	BENIGNA/0,007	0,96/0,75
rs1348882769	Q16552	27	I V	BENIGNA/0,001	0,99/0,15
rs144233360	Q16552	29	R Q	BENIGNA/0,002	0,99/0,30
rs757736597	Q16552	30	N Y	POSSIVELMENTE PREJUDICIAL/0,744	0,85/0,92
rs1285825975	Q16552	32	G E	BENIGNA/0,028	0,95/0,81
rs746503257	Q16552	36	S P	BENIGNA/0,001	0,99/0,15

rs768149285	Q16552	38	D V	BENIGNA/0,055	0,94/0,84
rs776322859	Q16552	39	K E	BENIGNA/0,146	0,92/0,86
rs1365509391	Q16552	39	K R	BENIGNA/0,003	0,98/0,44
rs747773286	Q16552	40	N T	POSSIVELMENTE PREJUDICIAL/0,483	0,89/0,90
rs769613834	Q16552	41	F Y	PROVAVELMENTE PREJUDICIAL/0,994	0,69/0,97
rs762757093	Q16552	42	P L	BENIGNA/0,058	0,94/0,84
rs780218416	Q16552	43	R Q	BENIGNA/0,003	0,98/0,44
rs566045823	Q16552	43	R W	PROVAVELMENTE PREJUDICIAL/0,970	0,77/0,96
rs759761787	Q16552	44	T P	POSSIVELMENTE PREJUDICIAL/0,697	0,86/0,92
rs767695440	Q16552	44	T I	BENIGNA/0,139	0,92/0,86
rs997763562	Q16552	50	N S	BENIGNA/0,010	0,96/0,77
rs1327295035	Q16552	52	H R	BENIGNA/0,000	1,00/0,00
rs201890924	Q16552	54	R Q	BENIGNA/0,024	0,95/0,81
rs754178712	Q16552	54	R W	PROVAVELMENTE PREJUDICIAL/0,993	0,70/0,97
rs1245219600	Q16552	56	T N	BENIGNA/0,148	0,92/0,86
rs1435810177	Q16552	58	T P	BENIGNA/0,002	0,99/0,30
rs953491556	Q16552	59	N Y	DESCONHECIDA	Não está disponível
rs1195936847	Q16552	61	K R	BENIGNA/0,002	0,99/0,30
rs754531736	Q16552	65	D G	BENIGNA/0,137	0,92/0,86
rs780646538	Q16552	65	D N	PROVAVELMENTE PREJUDICIAL/0,987	0,73/0,96
rs148704956	Q16552	66	Y C	PROVAVELMENTE PREJUDICIAL/1.000	0,00/1,00
rs769455698	Q16552	67	Y H	BENIGNA/0,000	1,00/0,00
rs777429640	Q16552	68	N S	BENIGNA/0,058	0,94/0,84
rs948797711	Q16552	68	N K	BENIGNA/0,002	0,99/0,30

rs747814163	Q16552	69	R Q	PROVAVELMENTE PREJUDICIAL/1.000	0,00/1,00
rs1213956454	Q16552	71	T I	PROVAVELMENTE PREJUDICIAL/0,999	0,14/0,99
rs138238811	Q16552	71	T P	PROVAVELMENTE PREJUDICIAL/1.000	0,00/1,00
rs578005242	Q16552	74	W S	PROVAVELMENTE PREJUDICIAL/1.000	0,00/1,00
rs1177256325	Q16552	75	N K	BENIGNA/0.160	0,92/0,87
rs1380289273	Q16552	76	L I	POSSIVELMENTE PREJUDICIAL/0.885	0,82/0,94
rs1401456522	Q16552	76	L P	PROVAVELMENTE PREJUDICIAL/0.997	0,41/0,98
rs777451627	Q16552	78	R C	PROVAVELMENTE PREJUDICIAL/0.999	0,14/0,99
rs768767102	Q16552	79	N S	POSSIVELMENTE PREJUDICIAL/0.885	0,82/0,94
rs1217461322	Q16552	85	Y D	PROVAVELMENTE PREJUDICIAL/0.991	0,71/0,97
rs372751013	Q16552	87	S A	BENIGNA/0.004	0,97/0,59
rs765332494	Q16552	90	W R	PROVAVELMENTE PREJUDICIAL/0.984	0,74/0,96
rs1180318768	Q16552	91	E K	PROVAVELMENTE PREJUDICIAL/0.987	0,73/0,96
rs151317528	Q16552	91	E D	POSSIVELMENTE PREJUDICIAL/0.568	0,88/0,91
rs763243057	Q16552	92	A S	PROVAVELMENTE PREJUDICIAL/1.000	0,00/1,00
rs1259842626	Q16552	94	C S	PROVAVELMENTE PREJUDICIAL/1.000	0,00/1,00
rs755641354	Q16552	95	R C	PROVAVELMENTE PREJUDICIAL/1.000	0,00/1,00
rs753474484	Q16552	98	G S	BENIGNA/0.045	0,94/0,83
rs868361380	Q16552	98	G A	BENIGNA/0.121	0,93/0,86

rs1168004594	Q16552	99	C F	PROVAVELMENTE PREJUDICIAL/1.000	0,00/1,00
rs375068948	Q16552	100	I L	BENIGNA/0,000	1,00/0,00
rs988912244	Q16552	101	N I	PROVAVELMENTE PREJUDICIAL/0,982	0,75/0,96
rs1474496126	Q16552	101	N Y	PROVAVELMENTE PREJUDICIAL/0.986	0,74/0,96
rs745674559	Q16552	106	V M	PROVAVELMENTE PREJUDICIAL/0.994	0,69/0,97
rs1347847159	Q16552	107	D G	POSSIVELMENTE PREJUDICIAL/0.850	0,83/0,93
rs780196923	Q16552	109	H R	PROVAVELMENTE PREJUDICIAL/0.994	0,69/0,97
rs932255819	Q16552	110	M R	BENIGNA/0.002	0,99/0,30
rs139375510	Q16552	114	P A	BENIGNA/0.014	0,96/0,79
rs748124159	Q16552	115	I V	BENIGNA/0.039	0,94/0,83
rs770066194	Q16552	115	I N	PROVAVELMENTE PREJUDICIAL/1.000	0,00/1,00
rs1452861628	Q16552	119	I V	POSSIVELMENTE PREJUDICIAL/0.619	0,87/0,91
rs1386733908	Q16552	121	V I	PROVAVELMENTE PREJUDICIAL/0.998	0,27/0,99
rs145530358	Q16552	123	R H	PROVAVELMENTE PREJUDICIAL/1.000	0,00/1,00
rs1235568790	Q16552	124	R K	POSSIVELMENTE PREJUDICIAL/0.559	0,88/0,91
rs1336318401	Q16552	125	E K	PROVAVELMENTE PREJUDICIAL/0.976	0,76/0,96
rs767872393	Q16552	126	P T	BENIGNA/0.267	0,91/0,88
rs1343283331	Q16552	128	H R	POSSIVELMENTE PREJUDICIAL/0.473	0,89/0,90
rs756665674	Q16552	130	P R	BENIGNA/0.111	0,93/0,86
rs147810050	Q16552	134	R Q	BENIGNA/0.447	0,89/0,90
rs1582238671	Q16552	138	I L	BENIGNA/0.001	0,99/0,15

rs199827182	Q16552	139	LP	PROVAVELMENTE PREJUDICIAL/0.999	0,14/0,99
rs1163763403	Q16552	145	TI	PROVAVELMENTE PREJUDICIAL/1.000	0,00/1,00
rs1250966771	Q16552	148	TS	BENIGNA/0.149	0,92/0,87
rs1444067564	Q16552	149	PL	PROVAVELMENTE PREJUDICIAL/1.000	0,00/1,00
rs1308096563	Q16552	155	AS	BENIGNA/0.005	0,97/0,74

Tabela 3. Análise das 91 Variante Missense do Gene IL-17A no Software SNPs&amp;GO

VARIANTE ID	CÓDIGO UniProt	POSIÇÃO EM PROTEÍNA	AMINOÁCIDO ORIGINAL/NOVO	EFEITO	RI (índice de confiabilidade)
rs761536762	Q16552	2	TA	Neutra	8
rs1457371293	Q16552	3	PA	Neutra	8
rs1179111332	Q16552	4	GR	Neutra	7
rs1410140371	Q16552	5	KN	Neutra	8
rs1421825821	Q16552	6	TP	Neutra	7
rs1163865638	Q16552	6	TI	Neutra	7
rs1328913681	Q16552	8	LS	Neutra	10
rs1394860452	Q16552	9	VA	Neutra	8
rs762765742	Q16552	11	LP	Neutra	5
rs750881577	Q16552	13	LQ	Neutra	2
rs1255951047	Q16552	15	LV	Neutra	5
rs1236360666	Q16552	16	SN	Neutra	4
rs751616243	Q16552	16	SR	Neutra	1
rs1191322787	Q16552	19	AT	Neutra	5
rs369300495	Q16552	20	IT	Neutra	8
rs1582237603	Q16552	25	IV	Neutra	9

rs1187930738	Q16552	27	I T	Neutra	4
rs1348882769	Q16552	27	I V	Neutra	8
rs144233360	Q16552	29	R Q	Neutra	8
rs757736597	Q16552	30	N Y	Neutra	8
rs1285825975	Q16552	32	G E	Neutra	3
rs746503257	Q16552	36	S P	Neutra	2
rs768149285	Q16552	38	D V	Neutra	2
rs776322859	Q16552	39	K E	Neutra	7
rs1365509391	Q16552	39	K R	Neutra	8
rs747773286	Q16552	40	N T	Neutra	6
rs769613834	Q16552	41	F Y	Neutra	1
rs762757093	Q16552	42	P L	Neutra	5
rs780218416	Q16552	43	R Q	Neutra	8
rs566045823	Q16552	43	R W	Neutra	3
rs759761787	Q16552	44	T P	Neutra	7
rs767695440	Q16552	44	T I	Neutra	5
rs997763562	Q16552	50	N S	Neutra	8
rs1327295035	Q16552	52	H R	Neutra	7
rs201890924	Q16552	54	R Q	Neutra	5
rs754178712	Q16552	54	R W	Neutra	1
rs1245219600	Q16552	56	T N	Neutra	7
rs1435810177	Q16552	58	T P	Neutra	3
rs953491556	Q16552	59	N Y	Neutra	5
rs1195936847	Q16552	61	K R	Neutra	10
rs754531736	Q16552	65	D G	Neutra	0
rs780646538	Q16552	65	D N	Neutra	4
rs148704956	Q16552	66	Y C	Doença	1
rs769455698	Q16552	67	Y H	Neutra	6



rs777429640	Q16552	68	N S	Neutra	6
rs948797711	Q16552	68	N K	Neutra	6
rs747814163	Q16552	69	R Q	Doença	6
rs1213956454	Q16552	71	T I	Neutra	7
rs138238811	Q16552	71	T P	Doença	3
rs578005242	Q16552	74	W S	Doença	7
rs1177256325	Q16552	75	N K	Neutra	4
rs1380289273	Q16552	76	L I	Doença	3
rs1401456522	Q16552	76	L P	Doença	8
rs777451627	Q16552	78	R C	Neutra	1
rs768767102	Q16552	79	N S	Neutra	8
rs1217461322	Q16552	85	Y D	Doença	7
rs372751013	Q16552	87	S A	Neutra	4
rs765332494	Q16552	90	W R	Doença	1
rs1180318768	Q16552	91	E K	Doença	6
rs151317528	Q16552	91	E D	Doença	1
rs763243057	Q16552	92	A S	Doença	7
rs1259842626	Q16552	94	C S	Doença	8
rs755641354	Q16552	95	R C	Doença	3
rs753474484	Q16552	98	G S	Doença	6
rs868361380	Q16552	98	G A	Doença	4
rs1168004594	Q16552	99	C F	Doença	9
rs375068948	Q16552	100	I L	Neutra	6
rs988912244	Q16552	101	N I	Doença	3
rs1474496126	Q16552	101	N Y	Doença	6
rs745674559	Q16552	106	V M	Neutra	7
rs1347847159	Q16552	107	D G	Doença	7
rs780196923	Q16552	109	H R	Neutra	7

rs932255819	Q16552	110	M R	Doença	1
rs139375510	Q16552	114	P A	Neutra	0
rs748124159	Q16552	115	I V	Neutra	8
rs770066194	Q16552	115	I N	Doença	6
rs1452861628	Q16552	119	I V	Neutra	8
rs1386733908	Q16552	121	V I	Neutra	4
rs145530358	Q16552	123	R H	Doença	5
rs1235568790	Q16552	124	R K	Doença	1
rs1336318401	Q16552	125	E K	Neutra	3
rs767872393	Q16552	126	P T	Neutra	5
rs1343283331	Q16552	128	H R	Neutra	5
rs756665674	Q16552	130	P R	Neutra	8
rs147810050	Q16552	134	R Q	Neutra	2
rs1582238671	Q16552	138	I L	Neutra	4
rs199827182	Q16552	139	L P	Doença	4
rs1163763403	Q16552	145	T I	Doença	5
rs1250966771	Q16552	148	T S	Neutra	7
rs1444067564	Q16552	149	P L	Doença	3
rs1308096563	Q16552	155	A S	Neutra	8

Tabela 4. Análise das 91 Variante Missense do Gene IL-17A no Software Phd-SNP

VARIANTE ID	CÓDIGO UniProt	POSIÇÃO EM PROTEÍNA	AMINOÁCIDO ORIGINAL/NOVO	EFEITO	RI (índice de confiabilidade)
rs761536762	Q16552	2	T A	Neutra	9
rs1457371293	Q16552	3	P A	Neutra	7
rs1179111332	Q16552	4	G R	Neutra	7
rs1410140371	Q16552	5	K N	Neutra	9
rs1421825821	Q16552	6	T P	Neutra	9

rs1163865638	Q16552	6	T I	Neutra	7
rs1328913681	Q16552	8	L S	Neutra	9
rs1394860452	Q16552	9	V A	Neutra	7
rs762765742	Q16552	11	L P	Doença	1
rs750881577	Q16552	13	L Q	Neutral	2
rs1255951047	Q16552	15	L V	Neutra	8
rs1236360666	Q16552	16	S N	Neutra	7
rs751616243	Q16552	16	S R	Neutra	4
rs1191322787	Q16552	19	A T	Neutra	9
rs369300495	Q16552	20	I T	Neutra	8
rs1582237603	Q16552	25	I V	Neutra	8
rs1187930738	Q16552	27	I T	Neutra	5
rs1348882769	Q16552	27	I V	Neutra	6
rs144233360	Q16552	29	R Q	Neutra	8
rs757736597	Q16552	30	N Y	Neutra	3
rs1285825975	Q16552	32	G E	Neutra	7
rs746503257	Q16552	36	S P	Neutra	5
rs768149285	Q16552	38	D V	Doença	2
rs776322859	Q16552	39	K E	Neutra	5
rs1365509391	Q16552	39	K R	Neutra	7
rs747773286	Q16552	40	N T	Neutra	6
rs769613834	Q16552	41	F Y	Doença	0
rs762757093	Q16552	42	P L	Neutra	6
rs780218416	Q16552	43	R Q	Neutra	8
rs566045823	Q16552	43	R W	Neutra	6
rs759761787	Q16552	44	T P	Neutra	7
rs767695440	Q16552	44	T I	Neutra	7
rs997763562	Q16552	50	N S	Neutra	8

rs1327295035	Q16552	52	H R	Neutra	9
rs201890924	Q16552	54	R Q	Neutra	6
rs754178712	Q16552	54	R W	Neutra	4
rs1245219600	Q16552	56	T N	Neutra	8
rs1435810177	Q16552	58	T P	Neutra	6
rs953491556	Q16552	59	N Y	Neutra	7
rs1195936847	Q16552	61	K R	Neutra	9
rs754531736	Q16552	65	D G	Neutra	5
rs780646538	Q16552	65	D N	Neutra	7
rs148704956	Q16552	66	Y C	Neutra	5
rs769455698	Q16552	67	Y H	Neutra	8
rs777429640	Q16552	68	N S	Neutra	7
rs948797711	Q16552	68	N K	Neutra	5
rs747814163	Q16552	69	R Q	Doença	0
rs1213956454	Q16552	71	T I	Neutra	4
rs138238811	Q16552	71	T P	Neutra	6
rs578005242	Q16552	74	W S	Doença	7
rs1177256325	Q16552	75	N K	Neutra	7
rs1380289273	Q16552	76	L I	Neutra	4
rs1401456522	Q16552	76	L P	Doença	6
rs777451627	Q16552	78	R C	Neutra	5
rs768767102	Q16552	79	N S	Neutra	8
rs1217461322	Q16552	85	Y D	Doença	4
rs372751013	Q16552	87	S A	Neutra	6
rs765332494	Q16552	90	W R	Neutra	4
rs1180318768	Q16552	91	E K	Doença	4
rs151317528	Q16552	91	E D	Neutra	4
rs763243057	Q16552	92	A S	Doença	4

rs1259842626	Q16552	94	C S	Doença	9
rs755641354	Q16552	95	R C	Doença	2
rs753474484	Q16552	98	G S	Doença	2
rs868361380	Q16552	98	G A	Doença	1
rs1168004594	Q16552	99	C F	Doença	9
rs375068948	Q16552	100	I L	Neutra	7
rs988912244	Q16552	101	N I	Doença	4
rs1474496126	Q16552	101	N Y	Doença	7
rs745674559	Q16552	106	V M	Neutra	6
rs1347847159	Q16552	107	D G	Doença	7
rs780196923	Q16552	109	H R	Neutra	7
rs932255819	Q16552	110	M R	Doença	0
rs139375510	Q16552	114	P A	Doença	2
rs748124159	Q16552	115	I V	Doença	0
rs770066194	Q16552	115	I N	Doença	8
rs1452861628	Q16552	119	I V	Neutra	5
rs1386733908	Q16552	121	V I	Neutra	4
rs145530358	Q16552	123	R H	Doença	4
rs1235568790	Q16552	124	R K	Neutra	2
rs1336318401	Q16552	125	E K	Doença	4
rs767872393	Q16552	126	P T	Neutra	6
rs1343283331	Q16552	128	H R	Neutra	8
rs756665674	Q16552	130	P R	Neutra	5
rs147810050	Q16552	134	R Q	Neutra	2
rs1582238671	Q16552	138	I L	Neutra	6
rs199827182	Q16552	139	L P	Doença	8
rs1163763403	Q16552	145	T I	Doença	2
rs1250966771	Q16552	148	T S	Neutra	7

rs1444067564	Q16552	149	PL	Doença	1
rs1308096563	Q16552	155	AS	Neutra	8

A Figura 1 mostra a porcentagem de cada plataforma, com o PolyPhen-2 possuindo aproximadamente 51,65% de variantes benignas, 47,25% Prejudiciais (Por motivo de análise comparativa, somamos as porcentagens das Possivelmente Prejudiciais, 12,09% e Provavelmente Prejudiciais, 35,16%). e 1,1% desconhecida. Do mesmo modo, ambas as plataformas, SNPs&GO e PhD-SNP, possuem aproximadamente 71,43% de variantes Benignas e 28,57% prejudiciais. Na comparação dos Software (Tabela 5), apenas 42 variantes são benignas (Com uma desconhecida) nas três plataformas: rs761536762, rs1457371293, rs1179111332, rs1410140371, rs1421825821, rs1163865638, rs1328913681, rs1394860452, rs1236360666, rs1191322787, rs369300495, rs1582237603, rs1187930738, rs1348882769, rs144233360, rs1285825975, rs746503257, rs776322859, rs1365509391, rs762757093, rs780218416, rs767695440, rs997763562, rs1327295035, rs201890924, rs1245219600, rs1435810177, rs953491556 (Desconhecida), rs1195936847, rs754531736, rs769455698, rs777429640, rs948797711, rs1177256325, rs372751013, rs375068948, rs767872393, rs756665674, rs147810050, rs1582238671, rs1250966771 e rs1308096563. Do mesmo modo, 17 variantes são prejudiciais nas 3 plataformas: rs747814163, rs578005242, rs1401456522, rs1217461322, rs1180318768, rs763243057, rs1259842626, rs755641354, rs1168004594, rs988912244, rs1474496126, rs1347847159, rs770066194, rs145530358, rs199827182, rs1163763403 e rs1444067564. 3 variantes são benignas apenas no PolyPhen-2: rs753474484, rs868361380 e rs932255819. Da mesma forma, 3 variantes são Benignas apenas no SNPs&GO: rs762765742, rs769613834 e rs1336318401. No caso do PhD-SNP, 6 variantes são benignas apenas nessa plataforma: rs148704956, rs138238811, rs1380289273, rs765332494, rs151317528 e rs1235568790. Continuamente, 3 variantes são Benignas apenas nas plataformas PolyPhen-2 e SNPs&GO: rs768149285, rs139375510 e rs748124159. Entre as plataformas SNPs&GO e PhD-SNP, 17 variantes são benignas apenas nelas: rs750881577, rs1255951047, rs751616243, rs757736597, rs747773286, rs566045823, rs759761787, rs754178712, rs780646538, rs1213956454, rs777451627, rs768767102, rs745674559, rs780196923, rs1452861628, rs1386733908 e rs1343283331. Entre as variantes prejudiciais, apenas 17 se encontram no PolyPhen-2: rs750881577, rs1255951047, rs751616243, rs757736597, rs747773286, rs566045823, rs759761787, rs754178712, rs780646538, rs1213956454, rs777451627, rs768767102, rs745674559, rs780196923, rs1452861628, rs1386733908 e rs1343283331. Nenhuma variante é prejudicial apenas no SNPs&GO. No caso do PhD-SNP, 3 variantes são prejudiciais apenas nessa plataforma: rs768149285, rs139375510 e rs748124159. Entre as plataformas PolyPhen-2 e SNPs&GO, 6 variantes são prejudiciais: rs148704956, rs138238811, rs1380289273, rs765332494, rs151317528 e rs1235568790. No caso das plataformas PolyPhen-2 e PhD-SNP, apenas 3 variantes são prejudiciais apenas entre elas: rs762765742, rs769613834 e rs1336318401. Do mesmo modo, apenas 3 variantes são prejudiciais entre as plataformas SNPs&GO e PhD-SNP:

rs753474484, rs868361380 e rs932255819. Essas comparações são resumidas na Figura 2.

Figura 1. Valores em Porcentagem das Variantes Missenses Benignas e Prejudiciais das Plataformas PolyPhen-2, SNPs&GO e PhD-SNP

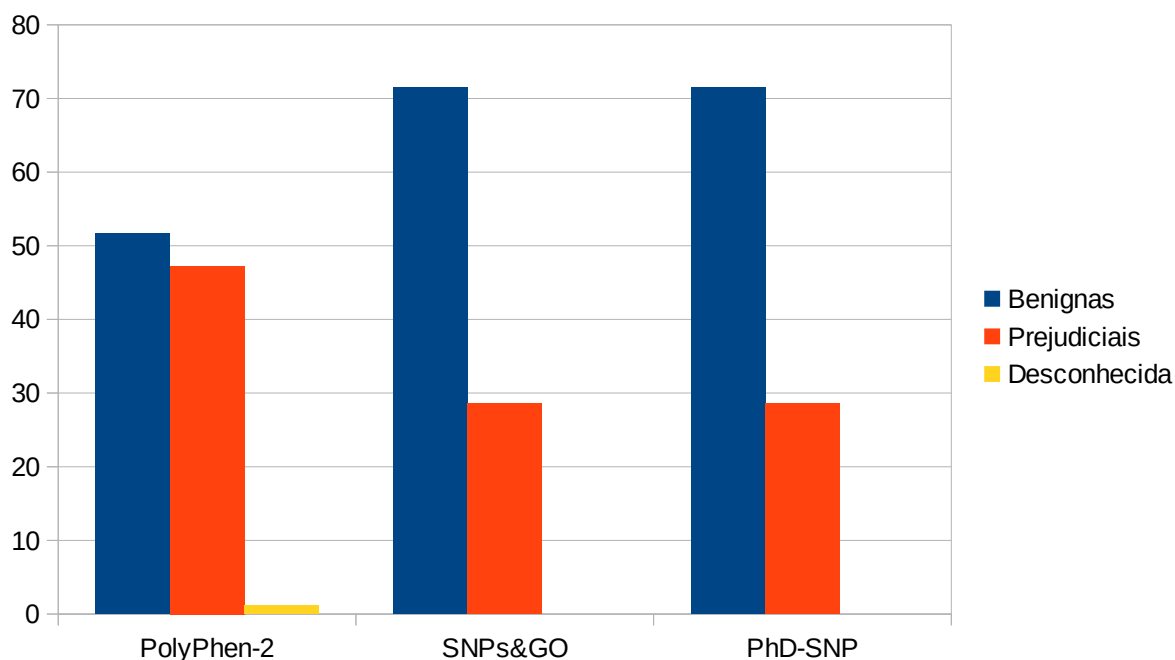


Tabela 5. Comparação Entre as Análises dos Software PolyPhen-2, SNPs&GO e PhD-SNP

VARIANTE ID	PolyPhen-2	SNPs&GO	PhD-SNP
rs761536762	BENIGNA/0,000	Neutra	Neutra
rs1457371293	BENIGNA/0,028	Neutra	Neutra
rs1179111332	BENIGNA/0,003	Neutra	Neutra
rs1410140371	BENIGNA/0,067	Neutra	Neutra
rs1421825821	BENIGNA/0,002	Neutra	Neutra
rs1163865638	BENIGNA/0,002	Neutra	Neutra
rs1328913681	BENIGNA/0,000	Neutra	Neutra
rs1394860452	BENIGNA/0,000	Neutra	Neutra
rs762765742	PROVAVELMENTE PREJUDICIAL/0,982	Neutra	Doença
rs750881577	PROVAVELMENTE PREJUDICIAL/0,999	Neutra	Neutral
rs1255951047	PROVAVELMENTE	Neutra	Neutra

	PREJUDICIAL/0,999		
rs1236360666	BENIGNA/0,004	Neutra	Neutra
rs751616243	POSSIVELMENTE PREJUDICIAL/0,531	Neutra	Neutra
rs1191322787	BENIGNA/0,200	Neutra	Neutra
rs369300495	BENIGNA/0,002	Neutra	Neutra
rs1582237603	BENIGNA/0,000	Neutra	Neutra
rs1187930738	BENIGNA/0,007	Neutra	Neutra
rs1348882769	BENIGNA/0,001	Neutra	Neutra
rs144233360	BENIGNA/0,002	Neutra	Neutra
rs757736597	POSSIVELMENTE PREJUDICIAL/0,744	Neutra	Neutra
rs1285825975	BENIGNA/0,028	Neutra	Neutra
rs746503257	BENIGNA/0,001	Neutra	Neutra
rs768149285	BENIGNA/0,055	Neutra	Doença
rs776322859	BENIGNA/0,146	Neutra	Neutra
rs1365509391	BENIGNA/0,003	Neutra	Neutra
rs747773286	POSSIVELMENTE PREJUDICIAL/0,483	Neutra	Neutra
rs769613834	PROVAVELMENTE PREJUDICIAL/0,994	Neutra	Doença
rs762757093	BENIGNA/0,058	Neutra	Neutra
rs780218416	BENIGNA/0,003	Neutra	Neutra
rs566045823	PROVAVELMENTE PREJUDICIAL/0,970	Neutra	Neutra
rs759761787	POSSIVELMENTE PREJUDICIAL/0,697	Neutra	Neutra
rs767695440	BENIGNA/0,139	Neutra	Neutra
rs997763562	BENIGNA/0,010	Neutra	Neutra
rs1327295035	BENIGNA/0,000	Neutra	Neutra

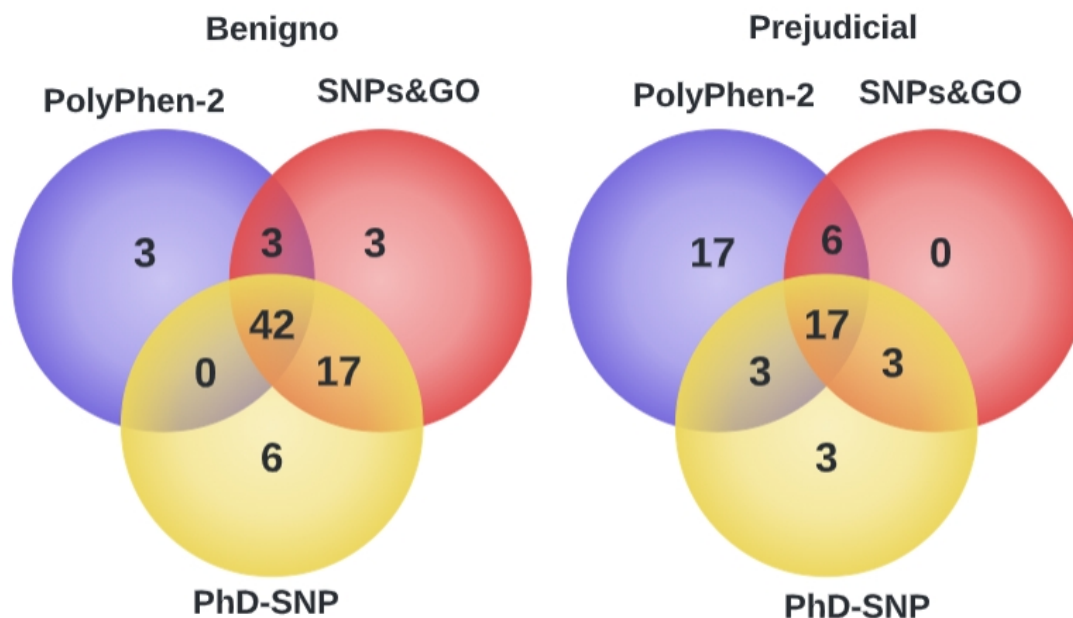


rs201890924	BENIGNA/0,024	Neutra	Neutra
rs754178712	PROVAVELMENTE PREJUDICIAL/0,993	Neutra	Neutra
rs1245219600	BENIGNA/0,148	Neutra	Neutra
rs1435810177	BENIGNA/0,002	Neutra	Neutra
rs953491556	DESCONHECIDA	Neutra	Neutra
rs1195936847	BENIGNA/0,002	Neutra	Neutra
rs754531736	BENIGNA/0,137	Neutra	Neutra
rs780646538	PROVAVELMENTE PREJUDICIAL/0,987	Neutra	Neutra
rs148704956	PROVAVELMENTE PREJUDICIAL/1.000	Doença	Neutra
rs769455698	BENIGNA/0,000	Neutra	Neutra
rs777429640	BENIGNA/0,058	Neutra	Neutra
rs948797711	BENIGNA/0,002	Neutra	Neutra
rs747814163	PROVAVELMENTE PREJUDICIAL/1.000	Doença	Doença
rs1213956454	PROVAVELMENTE PREJUDICIAL/0,999	Neutra	Neutra
rs138238811	PROVAVELMENTE PREJUDICIAL/1.000	Doença	Neutra
rs578005242	PROVAVELMENTE PREJUDICIAL/1.000	Doença	Doença
rs1177256325	BENIGNA/0.160	Neutra	Neutra
rs1380289273	POSSIVELMENTE PREJUDICIAL/0.885	Doença	Neutra
rs1401456522	PROVAVELMENTE PREJUDICIAL/0.997	Doença	Doença
rs777451627	PROVAVELMENTE PREJUDICIAL/0.999	Neutra	Neutra
rs768767102	POSSIVELMENTE PREJUDICIAL/0.885	Neutra	Neutra
rs1217461322	PROVAVELMENTE	Doença	Doença

	PREJUDICIAL/0.991		
rs372751013	BENIGNA/0.004	Neutra	Neutra
rs765332494	PROVAVELMENTE PREJUDICIAL/0.984	Doença	Neutra
rs1180318768	PROVAVELMENTE PREJUDICIAL/0.987	Doença	Doença
rs151317528	POSSIVELMENTE PREJUDICIAL/0.568	Doença	Neutra
rs763243057	PROVAVELMENTE PREJUDICIAL/1.000	Doença	Doença
rs1259842626	PROVAVELMENTE PREJUDICIAL/1.000	Doença	Doença
rs755641354	PROVAVELMENTE PREJUDICIAL/1.000	Doença	Doença
rs753474484	BENIGNA/0.045	Doença	Doença
rs868361380	BENIGNA/0.121	Doença	Doença
rs1168004594	PROVAVELMENTE PREJUDICIAL/1.000	Doença	Doença
rs375068948	BENIGNA/0,000	Neutra	Neutra
rs988912244	PROVAVELMENTE PREJUDICIAL/0,982	Doença	Doença
rs1474496126	PROVAVELMENTE PREJUDICIAL/0.986	Doença	Doença
rs745674559	PROVAVELMENTE PREJUDICIAL/0.994	Neutra	Neutra
rs1347847159	POSSIVELMENTE PREJUDICIAL/0.850	Doença	Doença
rs780196923	PROVAVELMENTE PREJUDICIAL/0.994	Neutra	Neutra
rs932255819	BENIGNA/0.002	Doença	Doença
rs139375510	BENIGNA/0.014	Neutra	Doença
rs748124159	BENIGNA/0.039	Neutra	Doença
rs770066194	PROVAVELMENTE	Doença	Doença

	PREJUDICIAL/1.000		
rs1452861628	POSSIVELMENTE PREJUDICIAL/0.619	Neutra	Neutra
rs1386733908	PROVAVELMENTE PREJUDICIAL/0.998	Neutra	Neutra
rs145530358	PROVAVELMENTE PREJUDICIAL/1.000	Doença	Doença
rs1235568790	POSSIVELMENTE PREJUDICIAL/0.559	Doença	Neutra
rs1336318401	PROVAVELMENTE PREJUDICIAL/0.976	Neutra	Doença
rs767872393	BENIGNA/0.267	Neutra	Neutra
rs1343283331	POSSIVELMENTE PREJUDICIAL/0.473	Neutra	Neutra
rs756665674	BENIGNA/0.111	Neutra	Neutra
rs147810050	BENIGNA/0.447	Neutra	Neutra
rs1582238671	BENIGNA/0.001	Neutra	Neutra
rs199827182	PROVAVELMENTE PREJUDICIAL/0.999	Doença	Doença
rs1163763403	PROVAVELMENTE PREJUDICIAL/1.000	Doença	Doença
rs1250966771	BENIGNA/0.149	Neutra	Neutra
rs1444067564	PROVAVELMENTE PREJUDICIAL/1.000	Doença	Doença
rs1308096563	BENIGNA/0.005	Neutra	Neutra

Figura 2. Diferenças e Similaridades nas Previsões Entre as Plataformas PolyPhen-2, SNPs&GO e PhD-SNP



#### 4. Discussão

Estudos baseados em análises *in silico* são essenciais para distinguir SNPs de relevância médica, sendo utilizados para focar esforços, tempo e recursos nos SNPs com previsões relevantes em doenças (Pereira et al, 2019). Dessa forma, o presente estudo identificou 17 polimorfismos que possivelmente podem provocar doenças, merecendo um foco maior em experimentos que buscam relacionar doenças com polimorfismos do gene IL-17A. Não foram encontrados artigos que trabalhassem algum dos 91 polimorfismos, mostrando uma necessidade de realização de estudos para confirmar os resultados obtidos nos software de análises. Assim, plataformas de análises *in silico* são ótimas ferramentas para prever os efeitos dos polimorfismos missense genéticos em doenças (Poon, 2021), mas precisam de estudos experimentais para a confirmação dos resultados. Outro ponto, é a importância de se utilizar mais de uma ferramenta nas análises, pois nem sempre temos as mesmas previsões entre as plataformas, como demonstrado na figura 2. Por isso, SNPs com resultados em mais de uma plataforma de análise *in silico*, confere uma maior confiança nos resultados, o que pode ser usado para seguir um caminho mais acertado entre as diversas variantes estudadas. Estudar possíveis efeitos de proteínas mutantes com sequências alteradas por polimorfismos gênicos é uma atividade dispendiosa e cara, principalmente se for em um grande número variado de polimorfismos, por isso análises baseadas em simulações computacionais ajudam a tornar esse processo mais eficiente, barato e rápido (Rozario et al, 2021). Desse modo, análises *in silico* são um excelente complemento no auxílio de experimentação clínica.

## 5. Conclusão

Concluimos no presente estudo que Softwares de análise in silico são ótimas ferramentas para analisar impacto de SNPs missenses no desenvolvimento de doença, com 17 variantes com as maiores possibilidades de causar prejuízo ao organismo. Ademais, é possível inferir que polimorfismos gênicos estão possivelmente relacionados com doenças genéticas e são ótimos biomarcadores na prevenção e tratamento antecipado de doenças com influência genética.

## 6. Referências

Rozario LT, Sharker T, Nila TA. In silico analysis of deleterious SNPs of human MTUS1 gene and their impacts on subsequent protein structure and function. PLoS One. 2021 Jun 14;16(6):e0252932. doi: 10.1371/journal.pone.0252932. PMID: 34125870; PMCID: PMC8202925.

Poon KS. In silico analysis of BRCA1 and BRCA2 missense variants and the relevance in molecular genetic testing. Sci Rep. 2021 May 27;11(1):11114. doi: 10.1038/s41598-021-88586-w. PMID: 34045478; PMCID: PMC8160182.

Canzoneri R, Lacunza E, Abba MC. Genomics and bioinformatics as pillars of precision medicine in oncology. Medicina (B Aires). 2019;79(Spec 6/1):587-592. English. PMID: 31864231.

Petrosino M, Novak L, Pasquo A, Chiaraluce R, Turina P, Capriotti E, Consalvi V. Analysis and Interpretation of the Impact of Missense Variants in Cancer. Int J Mol Sci. 2021 May 21;22(11):5416. doi: 10.3390/ijms22115416. PMID: 34063805; PMCID: PMC8196604.

Sarma A, Phukan H, Halder N, Madanan MG. An in-silico approach to study the possible interactions of miRNA between human and SARS-CoV2. Comput Biol Chem. 2020 Oct;88:107352. doi: 10.1016/j.compbiolchem.2020.107352. Epub 2020 Aug 1. PMID: 32771962; PMCID: PMC7395633.

Meléndez-Aranda L, Jaloma-Cruz AR, Pastor N, Romero-Prado MMJ. In silico analysis of missense mutations in exons 1-5 of the F9 gene that cause hemophilia B. BMC Bioinformatics. 2019 Jun 28;20(1):363. doi: 10.1186/s12859-019-2919-x. PMID: 31253089; PMCID: PMC6599346.

Chen K, Kolls JK. Interleukin-17A (IL17A). Gene. 2017 May 30;614:8-14. doi: 10.1016/j.gene.2017.01.016. Epub 2017 Jan 22. PMID: 28122268; PMCID: PMC5394985.

Lu F, Liu P, Zhang Q, Wang W, Guo W. Association between the polymorphism of IL-17A and IL-17F gene with knee osteoarthritis risk: a meta-analysis based on case-control studies. J Orthop Surg Res. 2019 Dec 16;14(1):445. doi: 10.1186/s13018-019-1495-0. PMID: 31842922; PMCID: PMC6916045.

Zhang S, Wang X. The IL-17A rs2275913 polymorphism is associated with colorectal cancer risk. *J Int Med Res.* 2020 Dec;48(12):300060520979117. doi: 10.1177/0300060520979117. PMID: 33323002; PMCID: PMC7745596.

Kaur R, Rawat AK, Kumar S, Aadil W, Akhtar T, Narang T, Chopra D. Association of genetic polymorphism of interleukin-17A & interleukin-17F with susceptibility of psoriasis. *Indian J Med Res.* 2018 Oct;148(4):422-426. doi: 10.4103/ijmr.IJMR\_1859\_16. PMID: 30666004; PMCID: PMC6362716.

Gao JF, Zhang H, Lv J, Wang L, Fan YY. Associations of the IL-17A rs2275913 and IL-17F rs763780 polymorphisms with the risk of digestive system neoplasms: A meta-analysis. *Int Immunopharmacol.* 2019 Feb;67:248-259. doi: 10.1016/j.intimp.2018.12.016. Epub 2018 Dec 15. PMID: 30562686.

Mohammed AS, Al-Janabi AA. Analytical Computation of Interleukin17A Activity in Breast Cancer Patients Using Bioinformatics Methods. *Arch Razi Inst.* 2021 Oct 31;76(4):895-901. doi: 10.22092/ari.2021.355942.1743. PMID: 35096325; PMCID: PMC8790999.

Ramírez-Bello J, Jiménez-Morales M. Implicaciones funcionales de los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en genes codificantes de proteínas y no codificantes en enfermedades multifactoriales [Functional implications of single nucleotide polymorphisms (SNPs) in protein-coding and non-coding RNA genes in multifactorial diseases]. *Gac Med Mex.* 2017 Mar-Apr;153(2):238-250. Spanish. PMID: 28474710.

Hossain MS, Roy AS, Islam MS. In silico analysis predicting effects of deleterious SNPs of human RASSF5 gene on its structure and functions. *Sci Rep.* 2020 Sep 3;10(1):14542. doi: 10.1038/s41598-020-71457-1. PMID: 32884013; PMCID: PMC7471297.

Arshad M, Bhatti A, John P (2018) Identification and in silico analysis of functional SNPs of human TAGAP protein: A comprehensive study. *PLoS ONE* 13(1): e0188143. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188143>.

Xia J, Sun R. Evidence from 40 Studies that 2 Common Single-Nucleotide Polymorphisms (SNPs) of RNASEL Gene Affect Prostate Cancer Susceptibility: A Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)-Compliant Meta-Analysis. *Med Sci Monit.* 2019 Nov 5;25:8315-8325. doi: 10.12659/MSM.917715. PMID: 31686670; PMCID: PMC6857427.

Degtyareva AO, Antontseva EV, Merkulova TI. Regulatory SNPs: Altered Transcription Factor Binding Sites Implicated in Complex Traits and Diseases. *Int J Mol Sci.* 2021 Jun 16;22(12):6454. doi: 10.3390/ijms22126454. PMID: 34208629; PMCID: PMC8235176.

Raraigh KS, Han ST, Davis E, Evans TA, Pellicore MJ, McCague AF, Joynt AT, Lu Z, Atalar M, Sharma N, Sheridan MB, Sosnay PR, Cutting GR. Functional Assays Are Essential for

Interpretation of Missense Variants Associated with Variable Expressivity. *Am J Hum Genet.* 2018 Jun 7;102(6):1062-1077. doi: 10.1016/j.ajhg.2018.04.003. Epub 2018 May 24. PMID: 29805046; PMCID: PMC5992123.

Golubeva VA, Nepomuceno TC, Monteiro ANA. Germline Missense Variantes no *BRCA1*: Novas Tendências e Desafios para a Anotação Clínica. *Cânceres (Basileia).* 2019 Abr 12;11(4):522. doi: 10.3390/cancers11040522. PMID: 31013702; PMCID: PMC6520942.

Tan Z, Zeng H, Xu Z, Tian Q, Gao X, Zhou C, Zheng Y, Wang J, Ling G, Wang B, Yang Y, Ma L. Identification of ANKDD1B variants in an ankylosing spondylitis pedigree and a sporadic patient. *BMC Med Genet.* 2018 Jul 5;19(1):111. doi: 10.1186/s12881-018-0622-9. PMID: 29976160; PMCID: PMC6034262.

Yates AD, Achuthan P, Akanni W, Allen J, Allen J, Alvarez-Jarreta J, Amode MR, Armean IM, Azov AG, Bennett R, Bhai J, Billis K, Boddu S, Marugán JC, Cummins C, Davidson C, Dodiya K, Fatima R, Gall A, Giron CG, Gil L, Grego T, Haggerty L, Haskell E, Hourlier T, Izuogu OG, Janacek SH, Juettemann T, Kay M, Lavidas I, Le T, Lemos D, Martinez JG, Maurel T, McDowall M, McMahon A, Mohanan S, Moore B, Nuhn M, Oheh DN, Parker A, Parton A, Patricio M, Sakthivel MP, Abdul Salam AI, Schmitt BM, Schuilenburg H, Sheppard D, Sycheva M, Szuba M, Taylor K, Thormann A, Threadgold G, Vullo A, Walts B, Winterbottom A, Zadissa A, Chakiachvili M, Flint B, Frankish A, Hunt SE, Ilesley G, Kostadima M, Langridge N, Loveland JE, Martin FJ, Morales J, Mudge JM, Muffato M, Perry E, Ruffier M, Trevanion SJ, Cunningham F, Howe KL, Zerbino DR, Flicek P. *Ensembl 2020.* *Nucleic Acids Res.* 2020 Jan 8;48(D1):D682-D688. doi: 10.1093/nar/gkz966. PMID: 31691826; PMCID: PMC7145704.

Cunningham F, Allen JE, Allen J, Alvarez-Jarreta J, Amode MR, Armean IM, Austine-Orimoloye O, Azov AG, Barnes I, Bennett R, Berry A, Bhai J, Bignell A, Billis K, Boddu S, Brooks L, Charkhchi M, Cummins C, Da Rin Fioretto L, Davidson C, Dodiya K, Donaldson S, El Houdaigui B, El Naboulsi T, Fatima R, Giron CG, Genez T, Martinez JG, Gujjarro-Clarke C, Gymer A, Hardy M, Hollis Z, Hourlier T, Hunt T, Juettemann T, Kaikala V, Kay M, Lavidas I, Le T, Lemos D, Marugán JC, Mohanan S, Mushtaq A, Naven M, Ogeh DN, Parker A, Parton A, Perry M, Piližota I, Prosovetskaia I, Sakthivel MP, Salam AIA, Schmitt BM, Schuilenburg H, Sheppard D, Pérez-Silva JG, Stark W, Steed E, Sutinen K, Sukumaran R, Sumathipala D, Suner MM, Szpak M, Thormann A, Tricomi FF, Urbina-Gómez D, Veidenberg A, Walsh TA, Walts B, Willhoft N, Winterbottom A, Wass E, Chakiachvili M, Flint B, Frankish A, Giorgetti S, Haggerty L, Hunt SE, Ilesley GR, Loveland JE, Martin FJ, Moore B, Mudge JM, Muffato M, Perry E, Ruffier M, Tate J, Thybert D, Trevanion SJ, Dyer S, Harrison PW, Howe KL, Yates AD, Zerbino DR, Flicek P. *Ensembl 2022.* *Nucleic Acids Res.* 2022 Jan 7;50(D1):D988-D995. doi: 10.1093/nar/gkab1049. PMID: 34791404; PMCID: PMC8728283.

Hunt SE, McLaren W, Gil L, Thormann A, Schuilenburg H, Sheppard D, Parton A, Armean IM, Trevanion SJ, Flicek P, Cunningham F. Ensembl variation resources. Database (Oxford). 2018 Jan 1;2018:bay119. doi: 10.1093/database/bay119. PMID: 30576484; PMCID: PMC6310513.

Adzhubei I, Jordan DM, Sunyaev SR. Predicting functional effect of human missense mutations using PolyPhen-2. *Curr Protoc Hum Genet*. 2013 Jan;Chapter 7:Unit7.20. doi: 10.1002/0471142905.hg0720s76. PMID: 23315928; PMCID: PMC4480630.

Calabrese R, Capriotti E, Fariselli P, Martelli PL, Casadio R. Functional annotations improve the predictive score of human disease-related mutations in proteins. *Hum Mutat*. 2009 Aug;30(8):1237-44. doi: 10.1002/humu.21047. PMID: 19514061.

Capriotti E, Calabrese R, Casadio R. Predicting the insurgence of human genetic diseases associated to single point protein mutations with support vector machines and evolutionary information. *Bioinformatics*. 2006 Nov 15;22(22):2729-34. doi: 10.1093/bioinformatics/btl423. Epub 2006 Aug 7. PMID: 16895930.

Pereira GRC, Tellini GHAS, De Mesquita JF. In silico analysis of PFN1 related to amyotrophic lateral sclerosis. *PLoS One*. 2019 Jun 19;14(6):e0215723. doi: 10.1371/journal.pone.0215723. PMID: 31216283; PMCID: PMC6583998.

Poon KS. In silico analysis of BRCA1 and BRCA2 missense variants and the relevance in molecular genetic testing. *Sci Rep*. 2021 May 27;11(1):11114. doi: 10.1038/s41598-021-88586-w. PMID: 34045478; PMCID: PMC8160182.

Rozario LT, Sharker T, Nila TA. In silico analysis of deleterious SNPs of human MTUS1 gene and their impacts on subsequent protein structure and function. *PLoS One*. 2021 Jun 14;16(6):e0252932. doi: 10.1371/journal.pone.0252932. PMID: 34125870; PMCID: PMC8202925.