**IDENTIFICAÇÃO DE POTENCIAIS ALVOS TERAPÊUTICOS EM CÂNCER DE MAMA POR MEIO DE ANÁLISE TRANSCRIPTÔMICA E AVALIAÇÃO IN SILICO**

LAURA MEIRA DE CARVALHO SILVA1, SUYANE RAMIRO LISBOA1, MARIANA NUNES LISBOA2, THIAGO DOS SANTOS ROSA3,4, HUGO DE LUCA CORREA3,5

1 Estudante, Programa de Graduação em Fisioterapia, Universidade Católica de Brasília, Distrito Federal, Brasil

2 Estudante, Programa de Graduação em Biomedicina, Universidade Católica de Brasília, Distrito Federal, Brasil

3 Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Educação Física, Universidade Católica de Brasília, Distrito Federal, Brasil

4 Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciências Genômicas e Biotecnologia, Universidade Católica de Brasília, Distrito Federal, Brasil

5 Professor, Curso de Farmácia, Núcleo de Ciências da Saúde, Universidade Católica de Brasília, Distrito Federal, Brasil

**Resumo (4857 caracteres com espaço):**

**Introdução**
O câncer de mama é uma das neoplasias mais prevalentes entre mulheres e permanece como uma das principais causas de mortalidade globalmente nessa população (FERLAY et al., 2019). A identificação de novos alvos terapêuticos é essencial para o desenvolvimento de tratamentos mais eficazes e direcionados. Abordagens baseadas em bioinformática, em conjunto com análises transcriptômicas, representam ferramentas poderosas para a identificação de biomarcadores diferenciais em diferentes tipos de câncer (SUBRAMANIAN et al., 2005). O presente estudo tem como objetivo identificar genes diferencialmente expressos entre tecidos normais e tumorais de pacientes com câncer de mama e, posteriormente, realizar uma avaliação *in silico* para testar compostos terapêuticos potenciais por meio de *docking* molecular.

**Métodos**
Todos os procedimentos foram aprovados pelo comitê de ética em pesquisa. Foram analisadas 43 amostras de tecido de câncer de mama e 43 amostras de tecido normal, obtidas de um banco de dados público (ID: NCBI GEO GSE15852). A análise transcriptômica foi realizada usando RNA-Seq para identificar genes diferencialmente expressos. A análise estatística foi conduzida com log2 *fold change* e FDR ajustado para correção de múltiplas comparações, com base em critérios estabelecidos para análise de expressão gênica diferencial (LOVE et al., 2014). Os genes significativamente regulados foram comparados por um teste t independente para evidenciar diferenças estatísticas entre os grupos tecido normal e tecido com câncer. Após comparação, o gene RBP4 foi selecionado para estudos simulação de acoplamento molecular, a fim de prever interações entre compostos candidatos e proteínas-alvo na descoberta de fármacos anticâncer.

**Resultados**
A análise de expressão gênica revelou 18 mil genes diferencialmente expressos entre os grupos de tecido normal e tumoral. Entre os genes identificados, muitos estavam associados a processos celulares relacionados à adesão celular, ciclo celular e regulação da mobilidade celular, todos processos fundamentais na progressão tumoral (HANAHAN & WEINBERG, 2011). Os genes RBP4 e PPP1R1A foram estatisticamente maiores no tecido normal quando comparado com tecido tumoral (*P* < 0.0001). Por outro lado, os genes KTR19 e CD24 foram estatisticamente maiores no tecido com câncer (ambos *P* < 0.05).

A seguir, a molécula RBP4, que apresentou regulação diferencial significativa, foi elencada em ensaios de *docking* molecular, visando explorar sua interação com compostos terapêuticos em potencial. Este estudo identificou genes diferencialmente expressos em câncer de mama por meio de análise transcriptômica, revelando vias moleculares relevantes e potenciais alvos terapêuticos. Em particular, o gene RBP4, superexpresso em células normais, emergiu como um alvo importante para análises in silico. A avaliação por docking molecular destacou sua relevância como possível alvo terapêutico, sugerindo que compostos que modulam essa molécula possam ter aplicações promissoras na prevenção ou no tratamento do câncer de mama.

**Discussão**
A análise de expressão gênica diferencial identificou genes cruciais na progressão do câncer de mama, como aqueles envolvidos na adesão celular e na regulação do ciclo celular. A modulação dessas vias moleculares é frequentemente associada ao desenvolvimento e à progressão do câncer (HANAHAN & WEINBERG, 2011). A etapa subsequente do estudo foi a avaliação in silico de interações moleculares no RBP4 dada sua alta expressão em tecidos normais. Essa análise revelou que agonistas do RBP4 podem ser novos horizontes para criação de medicamentos para prevenir e tratar o câncer de mama. Destaca-se que o método de docking molecular é um procedimento validado para testes in sílico de medicamentos (MORRIS et al., 2009).

**Conclusão**

Esses achados sugerem a importância do RBP4 e outros genes identificados como pontos de partida para o desenvolvimento de terapias mais eficazes e personalizadas no combate ao câncer de mama. Os próximos passos deste estudo envolvem a validação experimental da superexpressão do RBP4 em células normais e a avaliação funcional desse gene em modelos tumorais e não tumorais.

**Referências**

 **FERLAY, J. et al.** Global cancer observatory: cancer today. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2019.

**HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A.** Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, v. 144, n. 5, p. 646-674, 2011.

**LOVE, M. I.; HUBER, W.; ANDERS, S.** Moderated estimation of fold change and dispersion for RNA-seq data with DESeq2. *Genome Biology*, v. 15, n. 12, p. 1-21, 2014.

**MORRIS, G. M. et al.** AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. *Journal of Computational Chemistry*, v. 30, n. 16, p. 2785-2791, 2009.

**SUBRAMANIAN, A. et al.** Gene set enrichment analysis: A knowledge-based approach for interpreting genome-wide expression profiles. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 102, n. 43, p. 15545-15550, 2005.

**Palavras-chaves:** Neoplasias da Mama; Transcriptoma; Simulação de Acoplamento Molecular; Biologia Computacional;Genes Supressores de Tumor.