

Ciência, Tecnologia e Inovação: Experiências, Desafios e Perspectivas



Samuel Miranda Mattos
(Organizador)

Atena
Editora
Ano 2020

Ciência, Tecnologia e Inovação: Experiências, Desafios e Perspectivas



**Samuel Miranda Mattos
(Organizador)**

Atena
Editora

Ano 2020

2020 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do Texto © 2020 Os autores

Copyright da Edição © 2020 Atena Editora

Editora Chefe: Prof^a Dr^a Antonella Carvalho de Oliveira

Diagramação: Geraldo Alves

Edição de Arte: Lorena Prestes

Revisão: Os Autores



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição *Creative Commons*. Atribuição 4.0 Internacional (CC BY 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores. Permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Conselho Editorial

Ciências Humanas e Sociais Aplicadas

Prof^a Dr^a Adriana Demite Stephani – Universidade Federal do Tocantins

Prof. Dr. Álvaro Augusto de Borba Barreto – Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Alexandre Jose Schumacher – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Mato Grosso

Prof^a Dr^a Angeli Rose do Nascimento – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof. Dr. Antonio Gasparetto Júnior – Instituto Federal do Sudeste de Minas Gerais

Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília

Prof. Dr. Carlos Antonio de Souza Moraes – Universidade Federal Fluminense

Prof^a Dr^a Cristina Gaio – Universidade de Lisboa

Prof^a Dr^a Denise Rocha – Universidade Federal do Ceará

Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia

Prof. Dr. Edvaldo Antunes de Farias – Universidade Estácio de Sá

Prof. Dr. Eloi Martins Senhora – Universidade Federal de Roraima

Prof. Dr. Fabiano Tadeu Grazioli – Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões

Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná

Prof. Dr. Gustavo Henrique Cepolini Ferreira – Universidade Estadual de Montes Claros

Prof^a Dr^a Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionele delle Figlie de Maria Ausiliatrice

Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense

Prof^a Dr^a Keyla Christina Almeida Portela – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Mato Grosso

Prof^a Dr^a Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins

Prof. Dr. Luis Ricardo Fernandes da Costa – Universidade Estadual de Montes Claros

Prof^a Dr^a Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte

Prof. Dr. Marcelo Pereira da Silva – Universidade Federal do Maranhão

Prof^a Dr^a Miranilde Oliveira Neves – Instituto de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará

Prof^a Dr^a Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa

Prof^a Dr^a Rita de Cássia da Silva Oliveira – Universidade Estadual de Ponta Grossa

Prof^a Dr^a Sandra Regina Gardacho Pietrobon – Universidade Estadual do Centro-Oeste

Prof^a Dr^a Sheila Marta Carregosa Rocha – Universidade do Estado da Bahia

Prof. Dr. Rui Maia Diamantino – Universidade Salvador

Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará

Prof^a Dr^a Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande

Prof. Dr. William Cleber Domingues Silva – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

Ciências Agrárias e Multidisciplinar

Prof. Dr. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano
Prof. Dr. Antonio Pasqualetto – Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Prof. Dr. Cleberton Correia Santos – Universidade Federal da Grande Dourados
Profª Drª Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná
Profª Drª Diocléa Almeida Seabra Silva – Universidade Federal Rural da Amazônia
Prof. Dr. Écio Souza Diniz – Universidade Federal de Viçosa
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Fágner Cavalcante Patrocínio dos Santos – Universidade Federal do Ceará
Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof. Dr. Júlio César Ribeiro – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Profª Drª Lina Raquel Santos Araújo – Universidade Estadual do Ceará
Prof. Dr. Pedro Manuel Villa – Universidade Federal de Viçosa
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará
Profª Drª Talita de Santos Matos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Tiago da Silva Teófilo – Universidade Federal Rural do Semi-Árido
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas

Ciências Biológicas e da Saúde

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília
Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás
Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Profª Drª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília
Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
Profª Drª Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira
Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof. Dr. Fernando José Guedes da Silva Júnior – Universidade Federal do Piauí
Profª Drª Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Profª Drª Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco
Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas
Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federaci do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá
Profª Drª Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande

Ciências Exatas e da Terra e Engenharias

Prof. Dr. Adélio Alcino Sampaio Castro Machado – Universidade do Porto

Prof. Dr. Alexandre Leite dos Santos Silva – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Carlos Eduardo Sanches de Andrade – Universidade Federal de Goiás
Prof^a Dr^a Carmen Lúcia Voigt – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará
Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas – Universidade Federal de Campina Grande
Prof^a Dr^a Luciana do Nascimento Mendes – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Marcelo Marques – Universidade Estadual de Maringá
Prof^a Dr^a Neiva Maria de Almeida – Universidade Federal da Paraíba
Prof^a Dr^a Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

Conselho Técnico Científico

Prof. Me. Abrãao Carvalho Nogueira – Universidade Federal do Espírito Santo
Prof. Me. Adalberto Zorzo – Centro Estadual de Educação Tecnológica Paula Souza
Prof. Me. Adalto Moreira Braz – Universidade Federal de Goiás
Prof. Dr. Adaylson Wagner Sousa de Vasconcelos – Ordem dos Advogados do Brasil/Seccional Paraíba
Prof. Me. André Flávio Gonçalves Silva – Universidade Federal do Maranhão
Prof^a Dr^a Andreza Lopes – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento Acadêmico
Prof^a Dr^a Andrezza Miguel da Silva – Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia
Prof. Dr. Antonio Hot Pereira de Faria – Polícia Militar de Minas Gerais
Prof^a Ma. Bianca Camargo Martins – UniCesumar
Prof^a Ma. Carolina Shimomura Nanya – Universidade Federal de São Carlos
Prof. Me. Carlos Antônio dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Ma. Cláudia de Araújo Marques – Faculdade de Música do Espírito Santo
Prof^a Dr^a Cláudia Taís Siqueira Cagliari – Centro Universitário Dinâmica das Cataratas
Prof. Me. Daniel da Silva Miranda – Universidade Federal do Pará
Prof^a Ma. Daniela da Silva Rodrigues – Universidade de Brasília
Prof^a Ma. Dayane de Melo Barros – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Me. Douglas Santos Mezacas – Universidade Estadual de Goiás
Prof. Dr. Edwaldo Costa – Marinha do Brasil
Prof. Me. Eduardo Gomes de Oliveira – Faculdades Unificadas Doctum de Cataguases
Prof. Me. Eliel Constantino da Silva – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita
Prof. Me. Euvaldo de Sousa Costa Junior – Prefeitura Municipal de São João do Piauí
Prof^a Ma. Fabiana Coelho Couto Rocha Corrêa – Centro Universitário Estácio Juiz de Fora
Prof. Dr. Fabiano Lemos Pereira – Prefeitura Municipal de Macaé
Prof. Me. Felipe da Costa Negrão – Universidade Federal do Amazonas
Prof^a Dr^a Germana Ponce de Leon Ramírez – Centro Universitário Adventista de São Paulo
Prof. Me. Gevair Campos – Instituto Mineiro de Agropecuária
Prof. Dr. Guilherme Renato Gomes – Universidade Norte do Paraná
Prof. Me. Gustavo Krahl – Universidade do Oeste de Santa Catarina
Prof. Me. Helton Rangel Coutinho Junior – Tribunal de Justiça do Estado do Rio de Janeiro
Prof^a Ma. Jaqueline Oliveira Rezende – Universidade Federal de Uberlândia
Prof. Me. Javier Antonio Albornoz – University of Miami and Miami Dade College
Prof^a Ma. Jéssica Verger Nardeli – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho
Prof. Me. Jhonatan da Silva Lima – Universidade Federal do Pará
Prof. Me. José Luiz Leonardo de Araujo Pimenta – Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria Uruguay
Prof. Me. José Messias Ribeiro Júnior – Instituto Federal de Educação Tecnológica de Pernambuco

Profª Ma. Juliana Thaisa Rodrigues Pacheco – Universidade Estadual de Ponta Grossa
 Profª Drª Kamilly Souza do Vale – Núcleo de Pesquisas Fenomenológicas/UFPA
 Profª Drª Karina de Araújo Dias – Prefeitura Municipal de Florianópolis
 Prof. Dr. Lázaro Castro Silva Nascimento – Laboratório de Fenomenologia & Subjetividade/UFPR
 Prof. Me. Leonardo Tullio – Universidade Estadual de Ponta Grossa
 Profª Ma. Lilian Coelho de Freitas – Instituto Federal do Pará
 Profª Ma. Liliani Aparecida Sereno Fontes de Medeiros – Consórcio CEDERJ
 Profª Drª Lívia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás
 Prof. Me. Lucio Marques Vieira Souza – Secretaria de Estado da Educação, do Esporte e da Cultura de Sergipe
 Prof. Me. Luis Henrique Almeida Castro – Universidade Federal da Grande Dourados
 Prof. Dr. Luan Vinicius Bernardelli – Universidade Estadual do Paraná
 Prof. Dr. Michel da Costa – Universidade Metropolitana de Santos
 Prof. Dr. Marcelo Máximo Purificação – Fundação Integrada Municipal de Ensino Superior
 Prof. Me. Marcos Aurelio Alves e Silva – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de São Paulo
 Profª Ma. Marileila Marques Toledo – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
 Prof. Me. Ricardo Sérgio da Silva – Universidade Federal de Pernambuco
 Prof. Me. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados
 Profª Ma. Renata Luciane Polsaque Young Blood – UniSecal
 Profª Ma. Solange Aparecida de Souza Monteiro – Instituto Federal de São Paulo
 Prof. Me. Tallys Newton Fernandes de Matos – Faculdade Regional Jaguaribana
 Prof. Dr. Welleson Feitosa Gazel – Universidade Paulista

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)	
C569	<p>Ciência, tecnologia e inovação experiências, desafios e perspectivas 1 [recurso eletrônico] / Organizador Samuel Miranda Mattos. – Ponta Grossa, PR: Atena, 2020.</p> <p>Formato: PDF Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader Modo de acesso: World Wide Web Inclui bibliografia. ISBN 978-65-5706-067-4 DOI 10.22533/at.ed.674202705</p> <p>1. Ciência – Brasil. 2. Inovação. 3. Tecnologia. I. Mattos, Samuel Miranda.</p> <p style="text-align: right;">CDD 506</p>
Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422	

Atena Editora
 Ponta Grossa – Paraná - Brasil
www.atenaeditora.com.br
 contato@atenaeditora.com.br

APRESENTAÇÃO

Caros Leitores!

O Livro Ciência, Tecnologia e Inovação: Experiências, Desafios e Perspectivas, possibilita ampliação no conhecimento dos leitores, pois apresenta diversas áreas reunidas em dois volumes, sendo resultado de pesquisas desenvolvidas no âmbito nacional por diferentes Instituições de Ensino e colaborações de pesquisadores. Sua contribuição é substancial para o desenvolvimento da ciência e tecnologia do nosso país, configurando um avanço das nossas pesquisas.

O volume 1, tem o foco em pesquisas na área do ensino, educação, biológica e saúde divididos em 14 capítulos. Já o volume 2, apresenta resultados de pesquisa na área ambiental, tecnologia e informação em 13 capítulos respectivamente.

Os leitores poderão apreciar uma pluralidade de áreas nas ciências brasileira, percebendo os desafios e perspectivas que percorremos quando produzimos ciência. Desejo a todos uma ótima leitura e convidamos a embarcar nessa nova experiência.

Samuel Miranda Mattos

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	1
A HEREDITARIEDADE NOS TEMPOS DE FRITZ MÜLLER	
Joseane Mafesoni Caldas Kay Saalfeld	
DOI 10.22533/at.ed.6742027051	
CAPÍTULO 2	14
APLICAÇÃO DE MODELAGEM ESTRUTURAL DE POLIMORFISMOS DE BASE ÚNICA EM GENES ALVO RELACIONADOS À RESPOSTA A RADIOTERAPIA EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA	
Satyaki Afonso Navinchandra Pollyana Rodrigues Pimenta Yuri de Abreu Mendonça Renata de Bastos Ascenço Soares	
DOI 10.22533/at.ed.6742027052	
CAPÍTULO 3	38
ALÉM DA MEDICINA: ESTRATÉGIAS DE FÉ NO ENFRENTAMENTO DO CÂNCER	
Damaris Nunes de Lima Rocha Morais Arlene de Castro Barros	
DOI 10.22533/at.ed.6742027053	
CAPÍTULO 4	52
LOGÍSTICA NO TRANSPLANTE RENAL NO HOSPITAL DAS CLINICAS DE BOTUCATU-SP	
Thamyres Gomes de Oliveira Paulo André de Oliveira	
DOI 10.22533/at.ed.6742027054	
CAPÍTULO 5	61
NUTRIGENÔMICA E NEUROCIÊNCIA NA OBESIDADE	
Mariana Landenberger dos Santos Luane da Guia Vieira Sônia Marli Zingaretti	
DOI 10.22533/at.ed.6742027055	
CAPÍTULO 6	68
UM CORPO QUE DÓI: REPRESENTAÇÕES BARROCAS E PERFORMANCES CONTEMPORÂNEAS: OLHARES SOBRE A ARTE, NAS FRONTEIRAS COM A CIÊNCIA	
Ana Lucia de Almeida Soutto Mayor	
DOI 10.22533/at.ed.6742027056	
CAPÍTULO 7	81
BURNOUT: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE O ACOMETIMENTO EM ENFERMEIROS DA ATENÇÃO BÁSICA EM SAÚDE	
Thaynne Rezende Amaral Iel Marciano de Moraes Filho	

Thais Vilela de Sousa
Osmar Pereira dos Santos
Glaucia Oliveira Abreu Batista Meirelles
Meillyne Alves Dos Reis
Francidalma Soares Souza Carvalho Filha
Sandra Suely Magalhães
Mayara Cândida Pereira
Jaiane de melo Vilanova
Micaelle Costa Gondim
Maria Liz Cunha de Oliveira
Andrey Hudson Interaminense Mendes de Araújo
Keila Cristina Félis

DOI 10.22533/at.ed.6742027057

CAPÍTULO 8 95

AValiação DO POTENCIAL ANGIOGÊNICO DE CÉLULAS TUMORAIS DE EHRlich EM MEMBRANA CORIOALANTÓIDE (MCA) DE OVO EMBRIONADO DE GALINHA

Laís Camargo de Oliveira
Renata Rodrigues Caetano
Lorena Félix Magalhães
Elisângela de Paula Silveira Lacerda
Paulo Roberto de Melo-Reis
Cléver Gomes Cardoso
Lee Chen Chen
Cristiene Costa Carneiro

DOI 10.22533/at.ed.6742027058

CAPÍTULO 9 106

EUTANÁSIA CANINA COMO MEDIDA PROFILÁTICA PARA O CONTROLE DA LEISHMANIOSE HUMANA: UMA ABORDAGEM BIOÉTICA

Gilberto de Souza
Guilherme Henrique Monteiro Alves de Lima
Klauber Menezes Penaforte
Saulo Nascimento de Melo
Lívia Carolina Andrade Figueiredo
Jaíne das Graças Oliveira Silva Resende
Jane Daisy de Sousa Almada Resende
Andréia Andrade dos Santos
Regina Aparecida de Melo Bagnolli
Rafael de Oliveira

DOI 10.22533/at.ed.6742027059

CAPÍTULO 10 124

COMO A TRANSIÇÃO DO 5º PARA O 6º ANO INFLUENCIA NO APRENDIZADO DA MATEMÁTICA

Fabrcia Cristina Paes Pinheiro
Tatiane Tavares de Oliveira
Manuela Gomes Maués
Renan Pinheiro Silva
Feliphe Edward Maciel Santos
Kelly Lima Bentes
Roberto Miranda Cardoso
Alessandro Monteiro Rocha

Pedro Paulo Lima Ferreira

Emerson Ferreira Pantoja

DOI 10.22533/at.ed.67420270510

CAPÍTULO 11 135

ESTRATÉGIAS PARA UMA MELHOR FORMAÇÃO DOCENTE NO ENSINO SUPERIOR DE QUÍMICA

Patrícia e Silva Alves

Ernane de Macedo Santos

Herbert Gonzaga Sousa

Felipe Pereira da Silva Santos

Juliana de Sousa Figuerêdo

Maciel Lima Barbosa

Ariane Maria da Silva Santos Nascimento

Gabriel e Silva Santos

Raimundo Oliveira Lima Júnior

Aline Aparecida Carvalho França

Beneilde Cabral Moraes

Valdiléia Teixeira Uchôa

DOI 10.22533/at.ed.67420270511

CAPÍTULO 12 146

O CONCEITO DE JUSTIÇA PRESENTE NOS ALUNOS EM FORMAÇÃO DE PROFESSORES DE GOIÁS

Jackelyne Goncalves Pezzini

Lila Maria Spadoni Lemes

DOI 10.22533/at.ed.67420270512

CAPÍTULO 13 158

AUTOPOIESE–KALAHARI: A DIFERENÇA ESCRITA EM SI

Deise Araújo de Deus

DOI 10.22533/at.ed.67420270513

CAPÍTULO 14 172

A FOTOGRAFIA NAS INSTITUIÇÕES DE MEMÓRIA: CONSIDERAÇÕES ACERCA DO SEU TRATAMENTO INFORMACIONAL

Ana Cláudia de Araújo Santos

Lilian Vianna Cananéa

Mônica de Paiva Santos

DOI 10.22533/at.ed.67420270514

SOBRE O ORGANIZADOR..... 192

ÍNDICE REMISSIVO 193

APLICAÇÃO DE MODELAGEM ESTRUTURAL DE POLIMORFISMOS DE BASE ÚNICA EM GENES ALVO RELACIONADOS À RESPOSTA A RADIOTERAPIA EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA

Data de aceite: 18/05/2020

Data de Submissão: 04/02/2020

Satyaki Afonso Navinchandra

Pontifícia Universidade Católica de Goiás,
Escola de Ciências Médicas, Farmacêuticas e
Biomédicas, Curso de Medicina
Goiânia – Goiás.

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/4522497333516721>

Pollyana Rodrigues Pimenta

Pontifícia Universidade Católica de Goiás,
Escola de Ciências Médicas, Farmacêuticas e
Biomédicas, Curso de Medicina
Goiânia – Goiás.

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/5352072009869884>

Yuri de Abreu Mendonça

Universidade de Rio Verde, Curso de Medicina.
Campus Aparecida.
Aparecida de Goiânia – Goiás.

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/2622042969388126>

Renata de Bastos Ascenço Soares

Pontifícia Universidade Católica de Goiás,
Escola de Ciências Médicas, Farmacêuticas e
Biomédicas, Curso de Medicina.
Goiânia – Goiás.

Hospital de Doenças Tropicais de Goiânia.
Secretaria Estadual de Saúde.
Goiânia – Goiás.

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/2129359947528992>

RESUMO: Objetivo: Acessar, através de plataformas de modelagem molecular, quais as alterações causadas à estrutura das proteínas pelos SNP's selecionados, e relaciona-las aos efeitos colaterais de radiação. Comparar as análises de modelagem com os resultados dos ensaios de microarranjos para câncer de mama. **Método:** Com base na sua relevância com relação ao câncer mama e análise prévia foram selecionados os genes CHEK2, BRCA2 e XRCC1, sendo o critério de escolha o resultado das predições de possíveis impactos das trocas sugestivas de mutações danosa às funções metabólicas desempenhas pela proteína mutante, através da ferramenta de predição de impacto funcional estrutural, PolyPhen. Adicionalmente, foram selecionados os ensaios de microarranjos de 78 pacientes do serviço de Radioterapia do Hospital Araújo Jorge, utilizando o painel Axiom® Exome (Affymetrix®, Inc, USA). As reações adversas à radioterapia foram classificadas segundo o Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) e selecionados os genes de cada SNP de interessenos bancos de dados de cada paciente. **Resultados:** Para os genes, CHEK2, BRCA2 e XRCC1, os polimorfismos selecionados foram Ile200Thr (rs17879961),

Ile2944Phe (rs4987047) e Arg399Gln (rs25487), respectivamente. Em uma análise univariada, não houve associação significativa do polimorfismo de CHEK2 com a toxicidade cutânea aguda de alto grau (OR=0,667, 95% CI 0,129- 3,442, p=919), nem lesão cutânea tardia (OR=0,806, 95% CI 0,090-7,229, p=0,740). Também não houve significância estatística para BRCA2 (OR=8,250, 95% CI 0,469-145,118, p=0,550) em lesão cutânea tardia, bem como para XRCC1 – lesão aguda (OR=1,435, 95% CI 0,515-4,001, p=0,668), ou tardia (OR=1,741, 95% CI 0,429-7,072, p=0,672). Conclusão: As plataformas de modelagem molecular são extremamente úteis na análise de mutações, e podem contribuir com novos estudos de associações entre perfis genéticos de pacientes submetidos à radioterapia. A ausência de correlação estatística significativa entre as mutações e os efeitos colaterais em pele e subcutâneo encontradas nos ensaios de microarranjos, não descarta a necessidade de maior aprofundamento das pesquisas em radioterapia individualizada para pacientes com câncer de mama.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer de Mama, Radioterapia, Radiossensibilidade, Efeitos Adversos

STRUCTURAL MODELING APPLICATION OF SINGLE-BASED POLYMORPHISMS IN TARGET GENES RELATED TO RESPONSE TO RADIOTHERAPY IN PATIENTS WITH BREAST CANCER

ABSTRACT: Objective: Access through molecular modeling platforms, which changes are made to the structure of proteins by the selected SNPs, and relate them to the side effects of radiation. Compare the modeling analyzes with the results of the microarray assays for breast cancer. **Method:** Based on their relevance in relation to breast cancer and previous analysis, the CHEK2, BRCA2 and XRCC1 genes were selected, the choice criterion being the result of the predictions of possible impacts of changes suggestive of harmful mutations to the metabolic functions performed by the mutant protein, through the functional and structural impact prediction tool, PolyPhen. Additionally, the microarray assays of 78 patients from the Radiotherapy service of Hospital Araújo Jorge were selected, using the Axiom® Exome panel (Affymetrix®, Inc, USA). Adverse reactions to radiotherapy were classified according to the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the genes of each SNP of interest were selected from each patient's database. **Results:** For the genes, CHEK2, BRCA2 and XRCC1, the polymorphisms selected were Ile200Thr (rs17879961), Ile2944Phe (rs4987047) and Arg399Gln (rs25487), respectively. In an univariate analysis, there was no significant association of the CHEK2 polymorphism with high-grade acute skin toxicity (OR = 0.667, 95% CI 0.129-3.442, p = 919), or late skin lesion (OR = 0.806, 95% CI 0.090 -7.229, p = 0.740). There was also no statistical significance for

BRCA2 (OR = 8.250, 95% CI 0.449-145.118, $p = 0.550$) in late skin lesion, as well as for XRCC1 - acute injury (OR = 1.435, 95% CI 0.515-4.001, $p = 0.668$), or late (OR = 1.741, 95% CI 0.429-7.072, $p = 0.672$). Conclusion: Molecular modeling platforms are extremely useful in the analysis of mutations, and can contribute to new studies of associations between genetic profiles of patients undergoing radiotherapy. The absence of a significant statistical correlation between the mutations and the side effects on skin and subcutaneous tissue found in microarray trials does not rule out the need for further research on individualized radiotherapy for patients with breast cancer.

KEYWORDS: Breast cancer, adverse effects, radiotherapy, radiosensitivity

1 | INTRODUÇÃO

A medicina de alta precisão é determinada por três características essenciais: um entendimento do que causa a doença, a habilidade de identificar fatores causais e a habilidade de tratar a raiz das causas efetivamente.

A habilidade de analisar e interpretar grandes e multidimensionais conjuntos de dados utilizando informações biomédicas e técnicas de sistemas biológicos irão conduzir a uma precisão diagnóstica sem precedentes, levando a habilidade de prever a eficácia de drogas individualizadas em combinação terapêutica no cenário do cuidado clínico (Boguski et. al., 2009).

Realizar a medicina personalizada requer integração de diversos tipos de dados com bioinformática. Os dados mais importantes são informações genômicas para indivíduos que farão parte da tecnologia de sequenciamento da próxima geração (**Next-Generation Sequencing**) (NGS). As tecnologias continuam a avançar em termos de redução de custos e velocidade de sequenciamento, concomitantemente ao aumento do número e complexidade dos dados. A Bioinformática tem se apresentado como etapa limitante, com numerosos desafios a serem superados para a transição de dados NGS para a medicina personalizada (Hong et. al., 2013).

A otimização biológica significa planejar tratamentos usando critérios (radio) biológicos, que são, probabilidade de controle tumoral e probabilidade de complicação em tecidos normais em radiação acidental. (Nahum & Uzan, 2012). Hoje, radiogenômica (ou radioproteômica) é um dos campos emergentes de pesquisa focada no estudo de variações genéticas como uma explicação da inter-individualidade em resposta a exposição à radiação acidental e terapêutica. O objetivo final dessas pesquisas é identificar uma associação entre polimorfismos de genes candidatos a reações biológicas específicas imediatas e exposição à radiação e toxicidade colaterais observados (Bentzen, 2006).

Os recentes avanços na genotipagem de alto rendimento e catálogos

abrangentes de variantes genéticas permitiram os chamados estudos de associação ampla de genoma (GWASs). Estes estudos têm abordado uma variedade de diferenças biomédicas, incluindo traços de uma gama de diferentes doenças. Curiosamente, GWAS proporcionaram um aumento dramático no número de associações convincentes já relatadas (Altshuler et al., 2008, Frazer et al., 2009).

Vários estudos têm aplicado análises de microarranjo em células de pacientes com câncer submetidos à radioterapia, para comparar perfis de expressão de pacientes com lesão de tecido normal grave ou leve após radioterapia (Hummerich et al., 2006, Quarmby et al., 2002, Rieger et al., 2004, Svensson et al., 2006).

Em estudos de associação, a quantidade de dados é sempre muito elevada, dificultando a análise de quais polimorfismos realmente exercem algum efeito significativo nos fenótipos avaliados no trabalho. Analisar a importância funcional destas variações genéticas, através de evidências independentes do impacto funcional e estrutural dos polimorfismos genotipados, é uma das recomendações para aumentar as chances de encontrar associações biologicamente relevantes e replicáveis em GWAS (Emahazion et al., 2001; Schork et al., 2000).

Tais polimorfismos podem causar alterações funcionais nas proteínas codificadas pelos genes afetados, alterando sua expressão e localização celular (Tiede et al., 2006; Krumbholz et al., 2006), modificando a afinidade destas por ligantes (Elles e Uhlenbeck, 2008; Wright e Lim, 2007; Ung et al., 2006; Hardt & Laine, 2004; van Wijk et al., 2003), quando em região não codificante, por exemplo, assim como alterações em seus sítios funcionais e na cinética (Koukouritaki et al., 2007; Takamiya et al., 2002), ou causando distúrbios na flexibilidade, enovelamento, estabilidade e agregação protéica (De Cristofaro et al., 2006; Song et al., 2005; Board et al., 1990), devido à perturbações na estrutura tridimensional da proteína provocada pela troca de resíduos em sua estrutura primária.

Utiliza-se hoje, para se medir as reações cutâneas que ocorrem após a radioterapia, o padrão de toxicidade proposto pelo *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG), que é dividido em 5 graus que variam de G0 a G4. Esse score define G0 pela ausência de reação; G1 pela presença de eritema leve, descamação seca, epilação, e redução da sudorese; G2 por eritema moderado, brilhante, dermatite exsudativa em placas e edema moderado; G3 com dermatite exsudativa que ultrapassa as pregas cutâneas e edema intenso; e G4 quando há presença de ulceração, hemorragia e necrose (Pires et al., 2008).

Como vimos o maior problema na utilização de radioterapia é a necessidade de evitar efeitos secundários graves nos tecidos normais, assim a dose de radiação iônica aplicada é comumente limitada pela resposta a radiação dos pacientes com tumores mais radiosensíveis. Existem trabalhos que mostram que testes citogenéticos podem ser desenvolvidos para prever marcadores para uma possível

radioterapia individualizada, para assim melhorar o controle do tumor e minimizar os efeitos indesejados em outros tecidos. Trabalhos, como este, avaliam a presença dos polimorfismos de base única como biomarcadores de predição antes do início da radioterapia (Rashid et.al.,2012; Ertan et.al.,2013).

Na avaliação dos problemas, estão sendo avaliadas as ferramentas disponíveis (Polyphen, Psypred, Disopred, Protparam, Pfan e InterproScan) para otimização e a análise de dados para predição de biomarcadores para medicina personalizada. Nessa perspectiva, também estão sendo testadas as hipóteses de creditação das ferramentas, que são:

H0 – As ferramentas (Polyphen, Psypred, Disopred, Protparam, Pfan e InterproScan) não otimizam a geração de dados para predição de biomarcadores.

H1 - As ferramentas (Polyphen, Psypred, Disopred, Protparam, Pfan e InterproScan) otimizam a geração de dados para predição de biomarcadores.

2 | OBJETIVOS

- Acessar através de diferentes plataformas de análise de predição de estrutura protéica e modelagem (Polyphen, Psypred, Disopred, Protparam, Pfan e InterproScan) como estes genes alvo pesquisados/estrutura primária deduzida oferecem como potencial preditivo dos biomarcadores em relação aos efeitos colaterais agudos.

- Comparar os dados obtidos através de análise de predição e modelagem com os resultados obtidos dos ensaios de microarranjos em radioterapia para câncer de mama.

3 | MATERIAIS E MÉTODOS

Foi selecionado previamente um grupo de 78 pacientes portadoras de câncer de mama tratadas com radioterapia. Todas as pacientes concordaram em participar do estudo anterior, assinaram um consentimento informativo (TCLE, Res. 466/13), antes de coletar amostra biológica (sangue periférico) e dados clínicos de prontuários e fichas de teleterapia. O sangue periférico das pacientes foi coletado, extraído DNA genômico (iPREP, Invitrogen), quantificação do DNA (Nanodrop, ThermoScientific) e análise da integridade do DNA por eletroforese são etapas já previamente executadas. O presente estudo teve aprovação pelo CEP da PUC-GO CAAE: 38198314.4.0000.0037, Parecer: 911.143 de 12/12/2014.

O termo de consentimento livre e esclarecido foi obtido de todas as participantes. As informações sobre as pacientes, tais como, história de câncer, comorbidades, idade, hábitos de vida, a dose e a duração do tratamento e sequelas foram revisadas, retrospectivamente, com base nos arquivos de prontuários e fichas de teleterapia

de cada paciente nos estudos mencionados nos dois parágrafos anteriores. Para categorização dos dados de efeitos adversos à radiação para o tecido normal foi utilizado os critérios de pontuação da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer/Radiation Therapy Oncology Group (EORTC/RTOG).

Para o ensaio de varredura de variantes genéticas em larga escala foi selecionada a plataforma Axiom® Exome (Affymetrix®, Inc, USA) utilizando o equipamento Gene Titan® MC Instrument (Affymetrix), a ser realizado no Laboratório de Biotecnologia Animal da Escola Superior de Agronomia Luiz de Queiroz – ESALQ / USP. O ensaio Axiom® Exome contém o painel mais abrangente para triagem de variantes genômicas do DNA humano, especialmente nas regiões codificantes. Este ensaio é uma ferramenta poderosa para identificar variantes no DNA, tais como polimorfismos de base única, mutações, inserção/deleção de bases, copy number variation, entre outras, portanto trata-se de um método eficaz para identificar variantes genéticas em doenças complexas.

Foram selecionados três genes com base na sua relevância com relação ao câncer mama e à resistência ou sensibilidade à radiação. Realizou-se predições sobre a massa molecular, estrutura secundária, regiões desordenadas, composição de domínios e motivos, com as ferramentas ProtParam (<http://web.expasy.org/protparam/>), Pfam (<http://pfam.sanger.ac.uk/>), InterproScan (<http://www.ebi.ac.uk/Tools/pfa/iprscan/>), PsiPred e DisoPred (<http://bioinf.cs.ucl.ac.uk/psipred/>). Para predição do impacto funcional e estrutural de substituições de resíduos de aminoácidos em proteínas foi utilizada a ferramenta Polyphen (Polymorphism Phenotyping - <http://genetics.bwh.harvard.edu/pph/>).

Após a seleção destes genes e seus respectivos polimorfismos, confirmadas através da ferramenta de predição de impacto funcional e estrutural PolyPhen (*Polymorphism Phenotyping*) como provavelmente danosos os efeitos dos polimorfismos de base única em trabalhos anteriores, foi então selecionada cada uma das mutações respectivas no banco de dados da plataforma Axiom® Exome (Affymetrix®, Inc, USA).

4 | RESULTADOS

Foram selecionados três genes candidatos, dentre os que apresentam relevância em câncer de mama. Utilizou-se como critérios de escolha/exclusão: a relevância da mutação em relação ao câncer de mama; a relação direta com a radioresistência e radiosensibilidade; presença de sonda para os polimorfismos alvo no ensaio de varredura em larga escala Axiom®Exome da empresa Affymetrix e a estrutura dos aminoácidos presentes no SNP avaliado. Os genes selecionados seguindo estes critérios foram: CHEK2, BRCA2 e XRCC1.

Para o genótipo do SNP Ile2944Phe (rs4987047) do gene BRCA2, a frequência relativa do genótipo major (AA) foi de 97,37%, do heterozigoto 2,63% (AT) e do minor (TT) 0,0% e a frequência absoluta foi de 74, 2 e 0, respectivamente. Para o genótipo do SNP Ile200Thr (rs17879961) do gene CHEK2, a frequência relativa do genótipo major (AA) foi de 84,21%, do heterozigoto 11,18% (AG) e do minor (GG) 4,61% e a frequência absoluta foi de 64, 8 e 4, respectivamente. Para o genótipo do SNP Arg399Gln (rs25487) do gene XRCC1, a frequência relativa do genótipo major (CC) foi de 56,58%, do heterozigoto 35,53% (TC) e do minor (TT) 7,89%, e a frequência absoluta foi de 43, 27 e 6, respectivamente conforme a tabela 1 a seguir:

Gene	SNP		Genótipos			Total	Alelo Minor
			AA	AT	TT		
BRCA2	rs4987047	Absoluto	74	2	0	76	T
		Relativa	97,37%	2,63%	0,00%	100,00%	
			CC	TC	TT	Total	T
XRCC1	rs25487	Absoluto	43	27	6	76	
		Relativa	56,58%	35,53%	7,89%	100,00%	
			AA	AG	---	Total	G
CHEK2	rs17879961	Absoluto	64	8	4	76	
		Relativa	84,21%	11,18%	4,61%	100,00%	

Tabela 1: Distribuição Absoluta e Relativa dos Genótipos dos Genes BRCA2, XRCC1 e CHEK2

Gene CHEK2: O gene CHEK2 encontra-se no braço longo do cromossomo 22 (22q12.1), e expressa uma proteína com 586 resíduos de aminoácidos e massa molecular predita de 65.418,8 kDa, segundo a ferramenta ProtParam. O CHEK2 se dimeriza em meio intracelular, sendo uma proteína quinase ativada em resposta a danos ao DNA que desloca as vias metabólicas para o ciclo celular (figura 1).



Figura 1: Modelo da estrutura tridimensional tetramérica da proteína CHEK2 (Protein Data Bank - PDB)

Para o gene CHEK2, o polimorfismo selecionado foi Ile200Thr (rs17879961). Resultado para predição de possível impacto da troca Ile200Thr é que a mutação é predita como possivelmente danosa com um score de 0,762 - sensibilidade: 0,85 e especificidade: 0,92. (Polymorphism Phenotyping v2)

Para a modelagem do polimorfismo Ile200Thr (rs17879961) na estrutura da proteína CHEK2 foi primeiramente realizada uma busca por estruturas já resolvidas previamente que abrangessem a região de interesse. Foi utilizada a ferramenta BLAST (<http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>), na opção “*protein blast*”, a qual dá acesso à estrutura tridimensional resolvida (armazenadas no Protein Data Bank - PDB - <http://www.rcsb.org/pdb/>). A figura 2 mostra os alinhamentos obtidos pelo *protein blast*. O modelo da estrutura tridimensional 3I6W depositada no PDB está apresentada na figura 3.

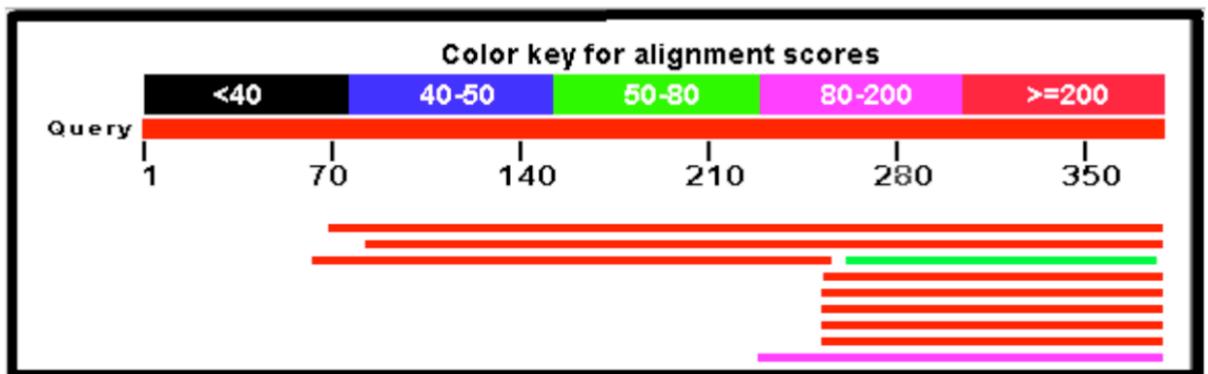


Figura 2: Resultado do alinhamento realizado pelo *protein blast* utilizando a sequência de resíduos de aminoácidos da proteína CHEK2. Panorama geral das sequências encontradas e suas posições em relação à sequência da CHEK2.

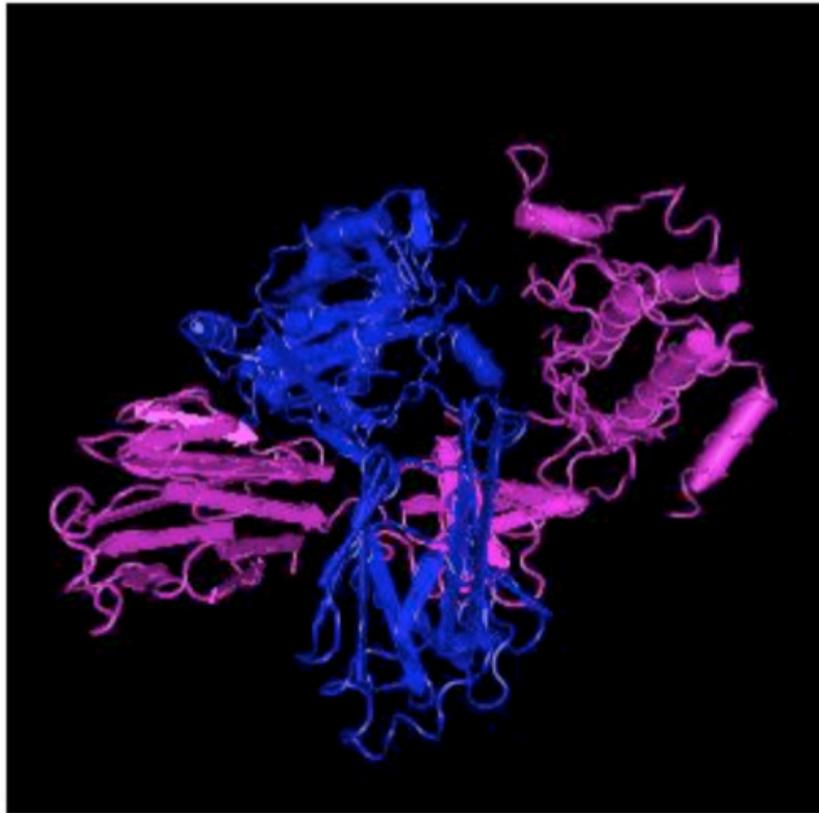


Figura 3: Modelo da estrutura tridimensional da proteína CHEK2(PDB ID 3I6W) selecionada por alinhamento.

Utilizou-se o software DeepView / Swiss-PdbViewr 4.1.0 (<http://spdbv.vital-it.ch/>) para a modelagem do polimorfismo Ile200Thr na estrutura. A figura 4 mostra a estrutura da proteína CHEK2 depositada com a ID 3I6W, evidenciando o resíduo de Isoleucina na posição 200, referente ao genótipo major, em uma região de folhas beta. A troca encontra-se numa região muito bem estruturada e bem condensada (figura 5). Há uma grande quantidade de ligações de hidrogênio na região dando estabilidade à estrutura. A troca de uma isoleucina, polar, por uma treonina, também polar, mas com cadeia lateral carregada negativamente, na posição 200, mantém as mesmas ligações de hidrogênio com os mesmos átomos. A diferença de polaridade entre os resíduos da troca não causa grande efeito na região. As interações descritas estão evidenciadas na figura 6.

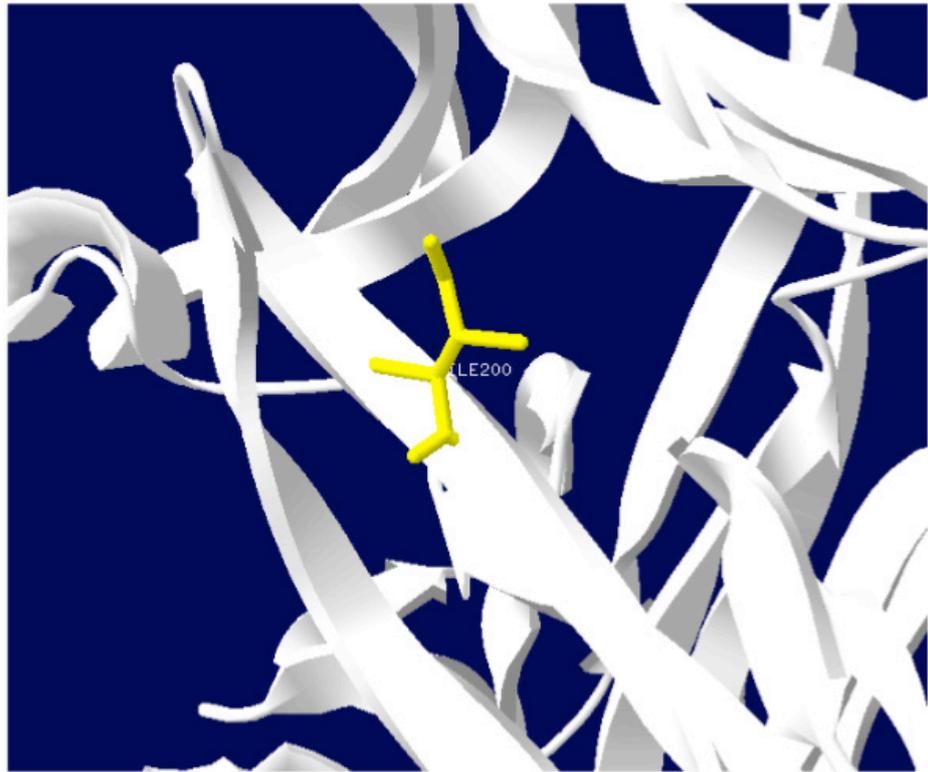


Figura 4: Modelo da estrutura tridimensional da Proteína CHEK2, evidenciando em amarelo o resíduo major Ile200 em uma região de folhas beta (Swiss PDB Viewer).

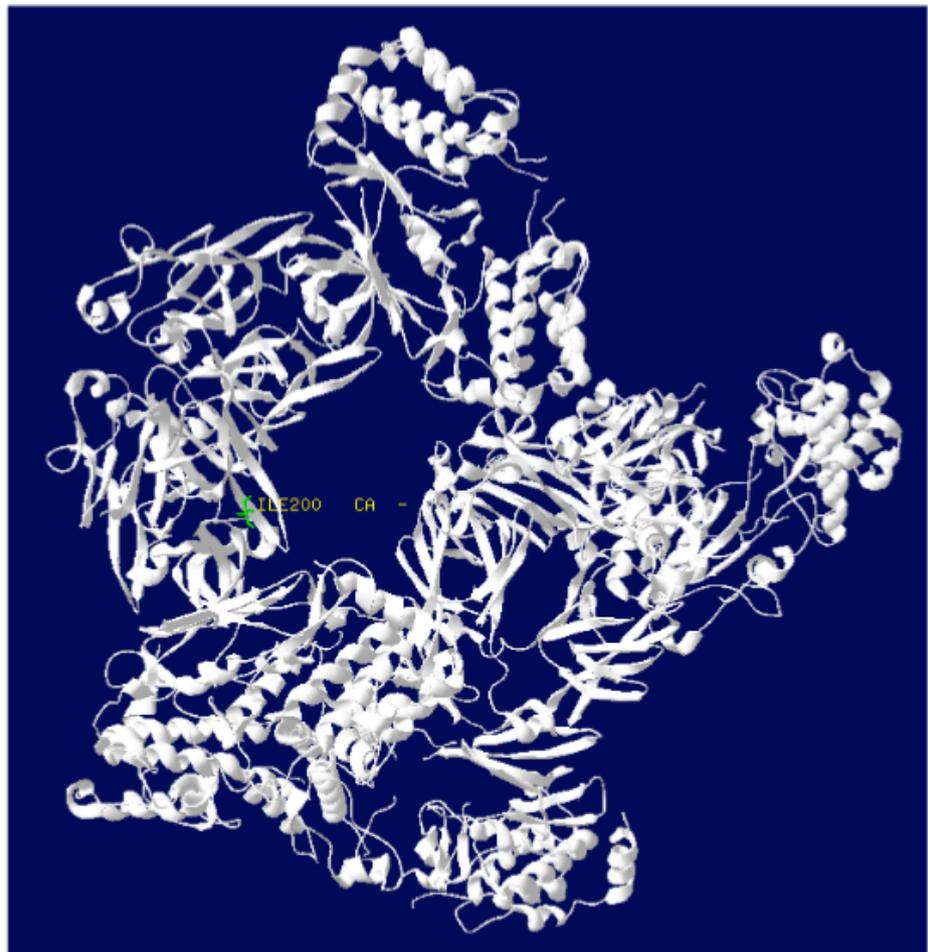


Figura 5: Modelo da estrutura tridimensional da Proteína CHEK2, evidenciando a condensação da região onde se encontra o resíduo major Ile200 (Swiss PDB Viewer).

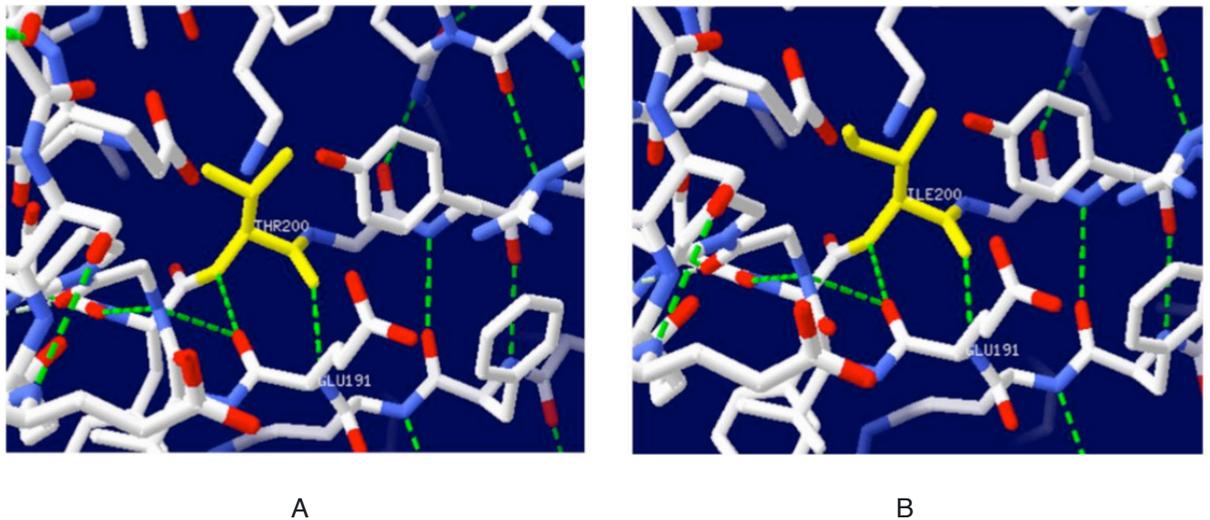


Figura 6: : Interações dos resíduos major (Ile200) e minor (Thr200) com resíduos de aa próximos na estrutura tridimensional da CHEK2. A: Evidenciadas em verde estão as interações dos resíduos através de ligações de hidrogênio. Verifica-se uma interação semelhante entre os resíduos major e minor com aminoácidos próximos.

Em uma análise univariada, não houve associação significativa do polimorfismo de CHEK2 com a toxicidade cutânea aguda de alto grau (OR=0,667, 95% CI 0,129-3,442, p=919), bem como não houve associação significativa com lesão cutânea tardia (OR=0,806, 95% CI 0,090-7,229, p=0,740). Para as lesões de subcutâneo o OR=0,00 e p=1, conforme a tabela 2, a seguir:

RTOG x CHEK2									
CHEK2	AA		AG + GG		OR	IC95%		p-valor	
	n	f(%)	n	f(%)		Inf	Sup		
Pele Aguda									
RTOG < 2	48	72,7	8	80,0	0,667	0,129	3,442	0,919	
RTOG > 2	18	27,3	2	20,0					
Pele Tardia									
RTOG < 2	58	87,9	9	90,0	0,806	0,090	7,229	0,740	
RTOG > 2	8	12,1	1	10,0					
Subcutâneo									
RTOG < 2	60	90,9	10	100,0	0,000	---	---	1,000	
RTOG > 2	6	9,1	0	0,0					

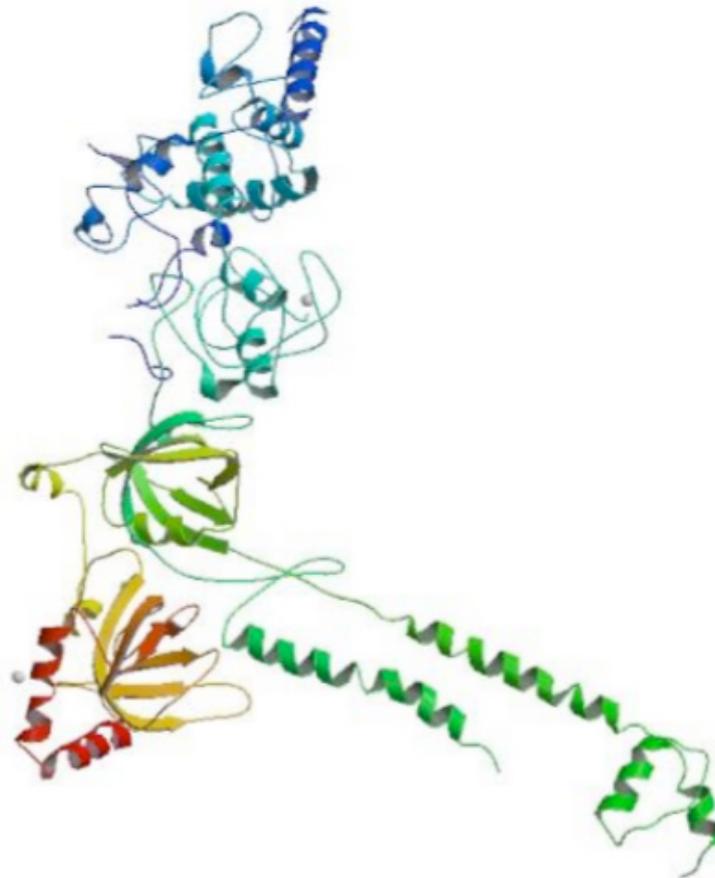
Tabela 2: Análise estatística da relação RTOG X CHEK2 em lesões de pele e subcutâneo

Gene BRCA2: O gene BRCA2 encontra-se no braço longo do cromossomo 13 (13q13.1), e expressa uma proteína com 3.418 resíduos de amino ácidos e massa molecular predita de 384202.2 kDa, segundo a ferramenta ProtParam. O BRCA2 funciona como um monômero em meio intracelular.

O polimorfismo selecionado foi Ile2944Phe (rs4987047). Resultado para predição de possível impacto da troca Ile2944Phe é que a mutação é predita como provavelmente danosa com um score de 0,992 - sensibilidade: 0,70 e especificidade: 0,97. (Polymorphism Phenotyping v2).

Para a modelagem do polimorfismo Ile2944Phe (rs4987047) na estrutura da

proteína BRCA2 foi primeiramente realizada uma busca por estruturas já resolvidas previamente que abrangessem a região de interesse. Foi utilizada a ferramenta BLAST (<http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>), na opção “*protein blast*”, a qual dá acesso à estrutura tridimensional resolvida (armazenadas no Protein Data Bank - PDB - <http://www.rcsb.org/pdb/>). A figura 7 mostra os alinhamentos obtidos pelo *protein blast* e o primeiro resultado apresentado pelo *protein blast* referente à sequência que mais se aproxima da extremidade C-terminal, a qual contém o polimorfismo de interesse. A estrutura 1MIU depositada no PDB está apresentada na figura 8.



A

Figura 7: Resultado do alinhamento realizado pelo *protein blast* utilizando a sequência de resíduos de aminoácidos da proteína BRCA2. Panorama geral das sequências encontradas e suas posições em relação à sequência da BRCA2.

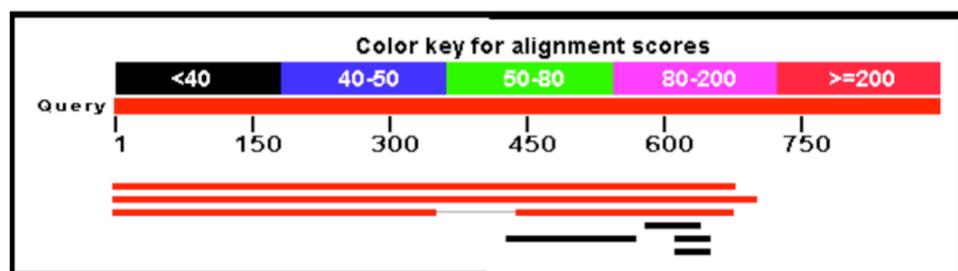


Figura 8: Modelo da estrutura tridimensional da proteína BRCA2 (PDB ID 1MIU) selecionada por alinhamento.

Para a modelagem do polimorfismo I2944P, utilizou-se o software DeepView / Swiss-PdbViewer 4.1.0 (<http://spdbv.vital-it.ch/>). Como não há estrutura da BRCA2 de *Homo sapiens* resolvida e depositada em banco de dados, utilizou-se a sequência disponível, de *Mus musculus*, que apresenta 57% de identidade e 70% de similaridade com a proteína humana. A figura 9 mostra a estrutura da proteína BRCA2 depositada com a ID 1MIU, evidenciando o resíduo de Isoleucina na posição 2944, referente ao genótipo major, bem como o resíduo de Fenilalanina, referente ao genótipo minor. A troca do resíduo major Ile, apolar, pelo minor Phe, também apolar, porém com polaridade bem menor que a da Ile, apresenta impedimento estérico na troca, devido à aproximação da Fenilalanina dos resíduos próximos a ela. A cadeia lateral da Phe é fortemente hidrofóbica. Apenas um rotâmero não apresentou impedimento estérico, o que sugere que a troca em uma região de *loop* (alça), normalmente flexível, torna-se mais rígida por ficar presa a uma única conformação. As interações descritas estão evidenciadas nas figuras 10 e 11. A posição de troca Ile2944Phe ocorre em uma região exposta a solvente (figura 12).

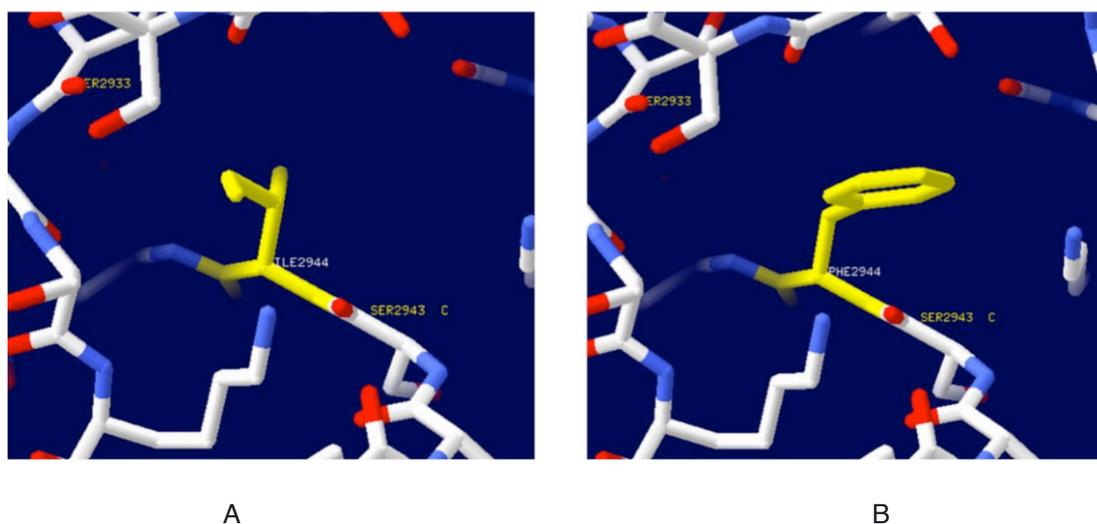


Figura 9: Modelo da estrutura tridimensional da Proteína BRCA2, evidenciando em amarelo o resíduo major Ile2944 (A) e o resíduo minor Phe2944 (B). (Swiss PDB Viewer).

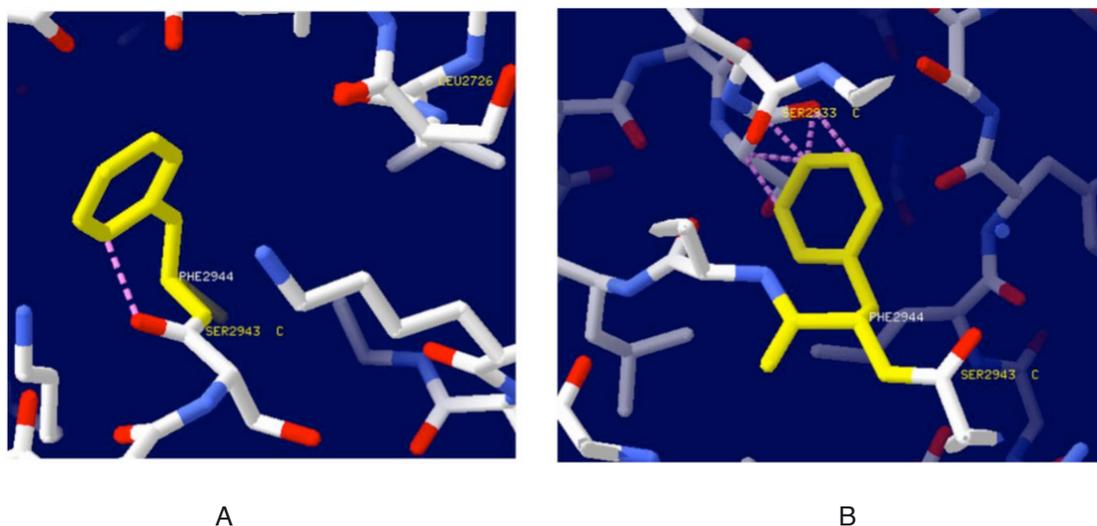
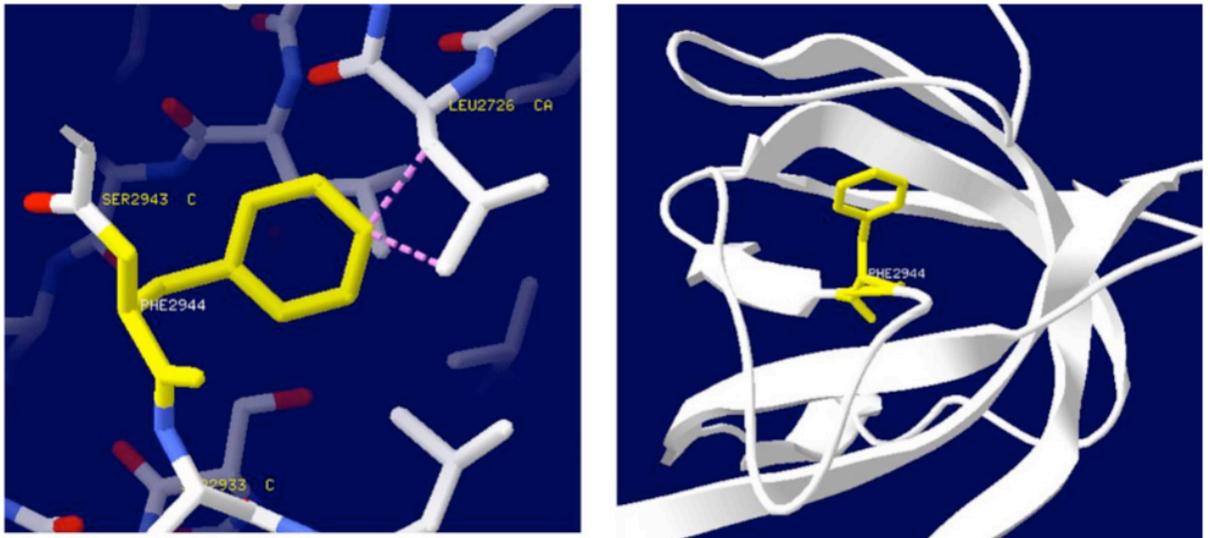


Figura 10: Modelo da estrutura tridimensional da Proteína BRCA2, evidenciando em rosa o

impedimento estérico devido à aproximação da Phe dos resíduos Ser2943 (A) e Ser2933 (B).
(Swiss PDB Viewer).



A

B

Figura 11: A: Impedimento estérico evidenciado em rosa, devido à aproximação do resíduo minor Phe2944 com o resíduo Leu2726. B: Região de *loop* (alça) em que se encontra o resíduo Phe2944 em amarelo (Swiss PDB Viewer).

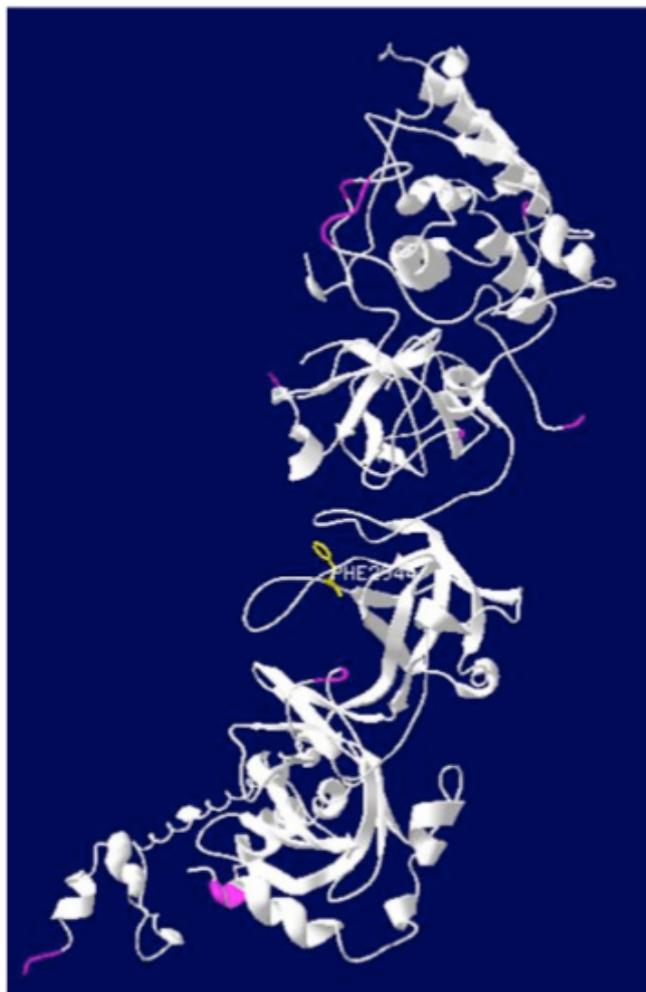


Figura 12: Estrutura tridimensional da proteína BRCA2 evidenciando posição de troca exposta a solvente.

Em uma análise univariada, não houve associação significativa do polimorfismo de BRCA2 com toxicidade cutânea tardia (OR=8,250, 95% CI 0,469-145,118, $p=0,550$). Para as lesões de toxicidade cutânea aguda de alto grau, o OR=0,00 e $p=0,966$. Para as lesões de subcutâneo o OR=0,00 e $p=0,004$, conforme a tabela 3, a seguir:

RTOG x BRCA2								
BRCA2	AA		AT + TT		OR	IC95%		p-valor
	n	f(%)	n	f(%)		Inf	Sup	
Pele Aguda								
RTOG < 2	54	73,0	2	100,0	0,000	---	---	0,966
RTOG > 2	20	27,0	0	0,0				
Pele Tardia								
RTOG < 2	66	89,2	1	50,0	8,250	0,469	145,118	0,560
RTOG > 2	8	10,8	1	50,0				
Subcutâneo								
RTOG < 2	68	98,6	2	100,0	0,000	---	---	0,004
RTOG ≥ 2	1	1,4	0	0,0				

Tabela 3: Análise estatística da relação RTOG X BRCA2 em lesões de pele e subcutâneo

Gene XRCC1: O gene XRCC1 encontra-se no braço longo do cromossomo 19 (19q13.2), e expressa uma proteína com 633 resíduos de amino ácidos e massa molecular predita de 69497,5 Kda, segundo a ferramenta ProtParam. A XRCC1 funciona como um monômero em meio intracelular (figura 13).

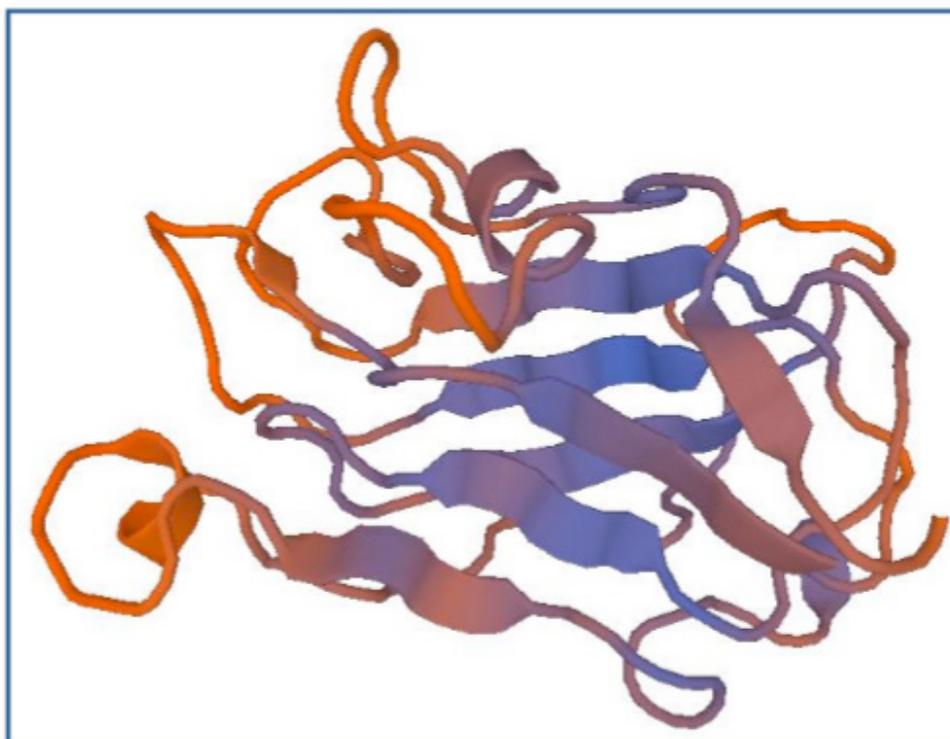
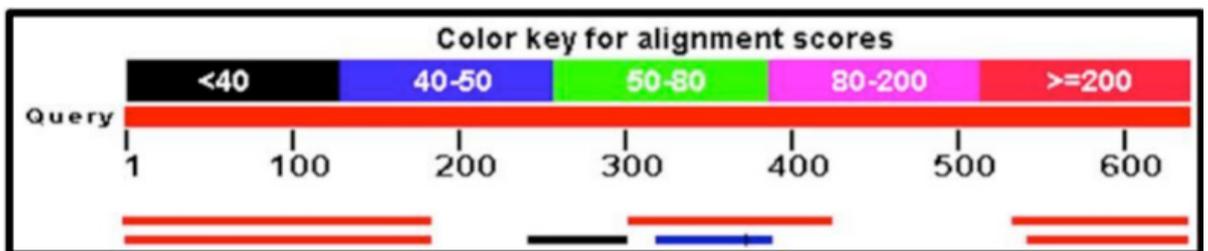


Figura 13: Modelo da Estrutura Tridimensional Monomérica (porção central) da proteína XRCC1 (Swiss-Model)

O polimorfismo selecionado foi Arg399Gln (rs25487). Resultado para predição de provável impacto da troca Arg399Gln é que a mutação é predita como provavelmente danosa com um score de 0,979 - sensibilidade: 0,76 e especificidade: 0,96. (Polymorphism Phenotyping v2)

Para a modelagem do polimorfismo Arg399Gln na estrutura da proteína XRCC1 foi também realizada primeiramente uma busca por estruturas já resolvidas previamente que abrangessem a região de interesse utilizando a ferramenta de procura “*protein blast*”. Nesta etapa foi encontrada, através do alinhamento, uma estrutura abrangendo a região em que se situa o snp R72P: PDB ID 2D8M. A figura 14 mostra os alinhamentos obtidos pelo *protein blast* (A) e os alinhamentos com a sequência selecionada (B). A estrutura 2D8M depositada no PDB está apresentada na figura 15.



A

Chain A, Solution Structure Of The First Brct Domain Of Dna-Repair Protein Xrcc1
Sequence ID: [pdb|2D8M|A](#) Length: 129 Number of Matches: 1

Range 1: 4 to 125 [GenPept](#) [Graphics](#) [Next Match](#) [Previous Match](#)

Score	Expect	Method	Identities	Positives	Gaps
250 bits(638)	4e-79	Compositional matrix adjust.	119/122(98%)	119/122(97%)	0/122(0%)
Query 301	GEGTEPRRPRAGPEELGKILQG VVVVLSGFQNPFRSEL	RDKALELGAKYR	PDWTRDSTHL	360	
Sbjct 4	GSSGEPRRPRAGPEELGKILQG VVVVLSGFQNPFRSEL	RDKALELGAKYR	PDWTRDSTHL	63	
Query 361	ICAFANTPKYSQVLGLGGRIVRKEWVLDCHRMRRRLP	QRYLMAGPGSSSE	EEDEASHSGG	420	
Sbjct 64	ICAFANTPKYSQVLGLGGRIVRKEWVLDCHRMRRRLP	QRYLMAGPGSSSE	EEDEASHSGG	123	
Query 421	SG	422			
Sbjct 124	SG	125			

B

Figura 14: Resultado do alinhamento realizado pelo *protein blast* utilizando a sequência de resíduos de aminoácidos da proteína XRCC1. A: Panorama geral das sequências encontradas e suas posições em relação à sequência da XRCC1. B: Alinhamento específico com a sequência de aa que compõem a estrutura selecionada. Em vermelho está destacada a posição do resíduo onde se localiza o snp R399Q em análise

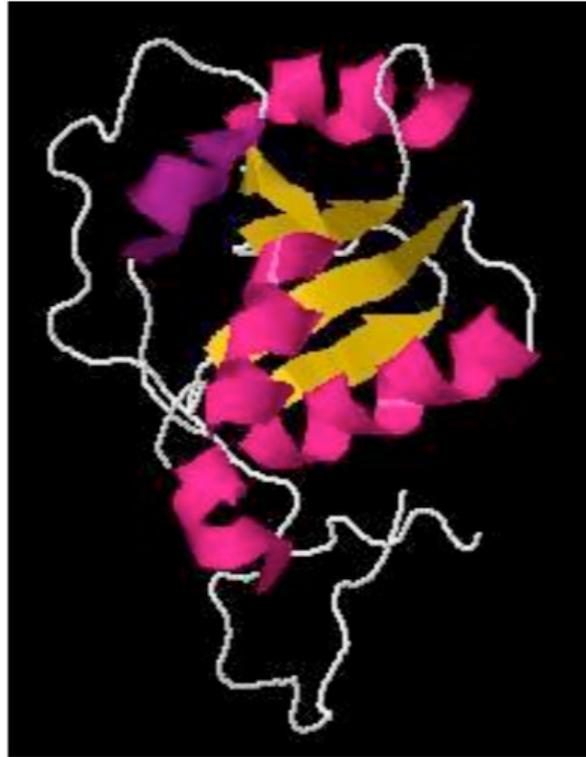
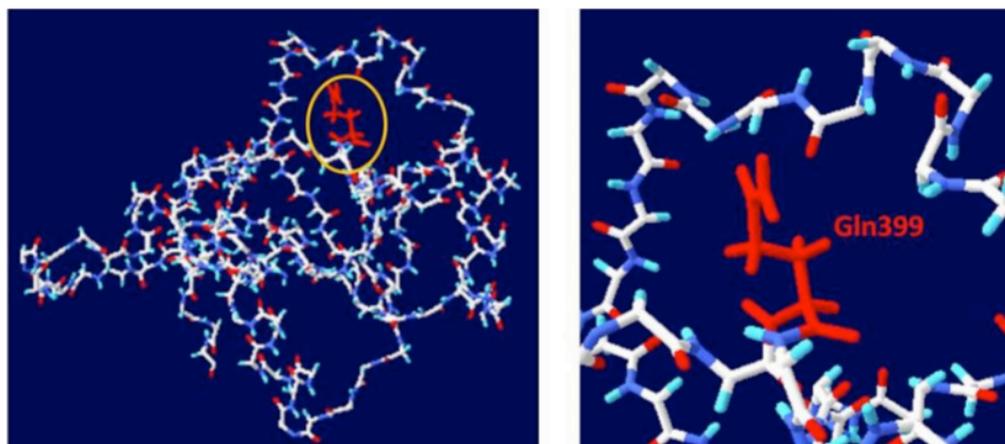


Figura 15: Modelo da estrutura tridimensional da proteína XRCC1(PDB ID 2D8M) selecionada por alinhamento.

O arquivo 2D8M.pdb depositado no Protein Data Bank, ao ser utilizado nas análises iniciais, apresentou algumas incompatibilidades as quais impossibilitaram a sequência dos estudos com esse software.

Utilizou-se então o software DeepView / Swiss-PdbViewr 4.1.0 (<http://spdbv.vital-it.ch/>) para a modelagem do polimorfismo R399Q na estrutura. A figura 16 mostra a estrutura da proteína XRCC1 depositada com a ID 2D8M, evidenciando o resíduo de glutamina na posição 399, referente ao genótipo major. A troca do resíduo major Gln, polar de cadeia lateral neutra, pelo minor Arg, também polar, porém com cadeia lateral carregada positivamente, intensifica a interação entre as cadeias laterais dos resíduos Arg399 e Ser408. A interação observada entre as cadeias principais Gln399 e Leu402 é mantida após a troca. As interações descritas estão evidenciadas na figura 17.



A

B

Figura 16: A: Estrutura da proteína XRCC1, PDB ID 2D8M evidenciando em vermelho o resíduo major Gln399 (circulado em laranja). B: Gln399 na estrutura 2D8M da XRCC1.

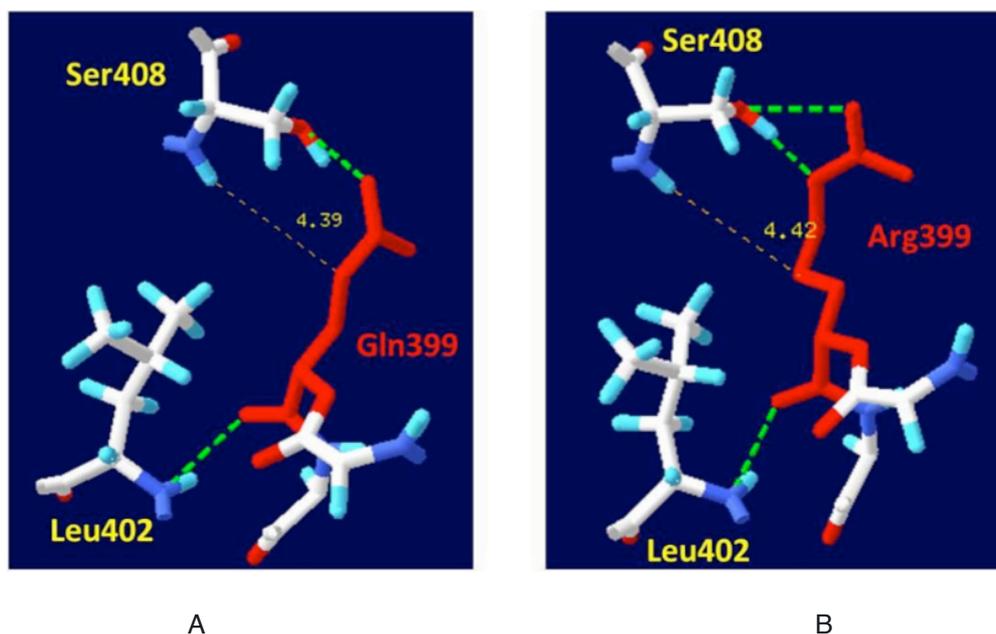


Figura 17: A: Interações dos resíduos major (Q399) e minor (R399) com resíduos de aa próximos na estrutura tridimensional da XRCC1. A: Evidenciadas em verde estão as interações do resíduo Gln399. B: Evidenciadas em verde estão as interações do resíduo Arg399. Verifica-se uma maior interação entre a cadeia lateral da Arg399 com a cadeia lateral da Ser408.

Em uma análise univariada, não houve associação significativa do polimorfismo de XRCC1 com a toxicidade cutânea aguda de alto grau (OR=1,435, 95% CI 0,515-4,001, $p=0,668$), bem como não houve associação significativa com lesão cutânea tardia (OR=1,741, 95% CI 0,429-7,072, $p=0,672$). Para as lesões de subcutâneo, os resultados foram (OR=1,333, 95% CI 0,251-7,075, $p=0,928$), indicando também a ausência de relação estatística significativa, conforme a tabela 4, a seguir:

XRCC1	CC		TC + TT		OR	IC95%		p-valor
	n	f(%)	n	f(%)		Inf	Sup	
Pele Aguda								
RTOG < 2	33	76,7	23	69,7				
RTOG > 2	10	23,3	10	30,3	1,435	0,515	4,001	0,668
Pele Tardia								
RTOG < 2	39	90,7	28	84,8				
RTOG > 2	4	9,3	5	15,2	1,741	0,429	7,072	0,672
Subcutâneo								
RTOG < 2	40	93,0	30	90,9				
RTOG > 2	3	7,0	3	9,1	1,333	0,251	7,075	0,928

Tabela 4: Análise estatística da relação RTOG X XRCC1 em lesões de pele e subcutâneo

5 | DISCUSÃO

Mutações de inativação raras em genes como BRCA2, XRCC1 e CHEK2 conferem riscos relativos para o câncer de mama entre cerca de 2 e mais de 10, mas as variantes mais comuns nestes genes são geralmente consideradas de pouca ou nenhuma importância clínica. Sob o modelo poligênico para portadores de câncer de mama, alelos múltiplos de baixa penetrância são considerados de alto risco, mas poucos desses alelos foram identificados de forma confiável. Um escore de risco que incorpore uma soma adequadamente ponderada de todas as variantes potencialmente funcional nestes e alguns outros genes candidatos podem fornecer identificação clinicamente útil de mulheres com alto risco genético (Johnson et.al., 2007).

Em relação à Análise Estatística univariada, os resultados encontrados sugerem que não há correlação estatística significativa entre as mutações encontradas nos genes CHEK2, BRCA2 e XRCC1 e os efeitos colaterais agudos e tardios em pele e subcutâneo. Muito provavelmente os estudos precisem ser mais aprofundados, e mais relações estatísticas de efeitos colaterais podem ser analisadas em estudos futuros. O número limitado de pacientes do estudo (n=78) pode também ser fator determinante para a dicotomia dos resultados encontrados entre as amostras dos pacientes e os ensaios de varredura.

XRCC1: Em relação ao gene XRCC1, o polimorfismo R399Q está localizado em região de alfa hélice, pertencente ao domínio BRCT. A alteração de carga na região de alfa hélice pode desestabilizar o enovelamento correto desta porção da proteína. O Polimorfismo variante Arg399Gln apresenta associação significativa com o risco de câncer de mama na população Americana (Bu et. al., 2014). De acordo com sua significância funcional, é biologicamente possível que esse polimorfismo possa modular o risco do câncer de mama, porém, são necessários estudos de populações distintas e em larga escala, para que se possa confirmar essa possibilidade. Além disso, o domínio BRCT apresenta funções no reparo de DNA. Esse domínio é ainda responsável pela forte ligação entre a XRCC1 e DNA ligase III, formando um heterodímero através de interações específicas entre seus domínios C-Terminais BRCT. Além disso, a cadeia C-Terminal de 96 aminoácidos do XRCC1 é necessária e suficiente para ligar a DNA ligase III eficientemente (Zhang et. al., 1998).

Pelo fato de ambos os resíduos que compõem a troca terem cadeias laterais semelhantes e ambos serem polares, não era esperada uma alteração drástica na estrutura tridimensional da proteína. Porém devido ao fato de carga da cadeia lateral do resíduo do genótipo minor Arg399 ter carga positiva, a modelagem apresentou uma maior interação entre as porções polares do resíduo de serina na posição 408 (Ser408), em relação ao resíduo major Gln399. Este aumento da interação entre

os resíduos de Ser408 e Arg399 podem intensificar a rigidez da estrutura terciária da XRCC1 em meio fisiológico, o que pode interferir no funcionamento do domínio BRCT no qual se encontram. Este dado corrobora com o resultado encontrado pelo PolyPhen (mutação é predita como provavelmente danosa com um score de 0,979).

CHEK2: Quanto ao gene CHEK2, I200T, o polimorfismo se encontra em região estruturada localizada na porção central da proteína. O Polyphen-2 (Polimorfismo de Fenotipagem v2) é uma ferramenta que prediz o possível impacto da substituição de aminoácidos na estrutura e função de proteínas humanas usando diretamente considerações comparativas físicas e evolutivas. A predição de impacto do polimorfismo realizada pelo PolyPhen identificou possíveis danos à função da proteína causados pela troca de Isoleucina por Treonina (polar, neutro e com carga negativa). A troca dos resíduos caracterizada neste SNP causa uma alteração interessante de ser analisada por ferramentas de predição de alteração estrutural.

A análise por modelagem da alteração estrutural causada pela mutação, evidenciou que a troca se encontra em uma região muito bem estruturada e bem condensada, onde há uma grande quantidade de ligações de hidrogênio na região dando estabilidade à estrutura. A troca de uma Isoleucina por uma Treonina nessa região mantém as mesmas ligações de hidrogênio com os mesmos átomos, causando pouco ou nenhum impedimento espacial. A diferença de polaridade entre os resíduos da troca não apresentou impedimento estérico na região. Mais predições devem ser feitas para verificar algum possível dano que a troca venha a causar, como acusado pelo PolyPhen.

BRCA2: Quanto ao gene BRCA2, I2944F, o polimorfismo se encontra em região estruturada de alfa-hélice localizada na porção C-Terminal da proteína. A predição de impacto do polimorfismo realizada pelo PolyPhen identificou possíveis danos à função da proteína causados pela troca de Isoleucina por Fenilalanina, ambos aminoácidos apolares. A posição do polimorfismo em uma alfa-hélice na porção C-terminal da proteína, próxima a uma região de possível interação com parceiros indicam dano à função nativa da proteína.

O BRCA2 é central para a reparação de danos do DNA por recombinação homóloga. Ele recruta a recombinase RAD51 para sítios de danos, regula a sua montagem em filamentos de nucleoproteína e, assim, promove a recombinação homóloga. A localização de focos nucleares para BRCA2 requer a sua associação com o parceiro e localizador de BRCA2 (PALB2), em que as mutações estão associadas com predisposição para o câncer de mama. Determinou-se a estrutura do domínio PALB2, hélice beta- carboxi -terminal em um complexo com um peptídeo BRCA2. A estrutura mostra os determinantes moleculares da importante interação proteína - proteína e explica os efeitos de ambos os mutantes associados ao câncer no PALB2 e mutações *missense* na região amino -terminal do gene BRCA2 (Oliver

et.al.,2009).

Já nos programas de modelagem estrutural, a troca do resíduo de Isoleucina por Fenilalanina, evidenciou impedimento estérico, devido à aproximação da Fenilalanina dos resíduos próximos a ela. Isso sugere que a troca em uma região de *loop* (alça), normalmente flexível, torna-se mais rígida por ficar presa a uma única conformação. Essa rigidez pode então, dificultar a interação desta alça em especial com proteínas parceiras, resultando em provável efeito danoso na função da proteína.

6 | CONCLUSÃO

As ferramentas de bioinformática são bastante úteis para caracterização de proteínas como um todo e podem auxiliar no estudo dos possíveis efeitos de polimorfismos de base única em regiões codificantes, e podem direcionar futuros estudos sobre as possíveis causas e tais efeitos fisiológicos, como pode ser visto para os 3 genes analisados. A amplitude de variáveis, somada à dificuldade de se comprovar clinicamente os resultados de modelagem molecular, confirmam a necessidade de estudos mais profundos, como os que associem os polimorfismos de base única (SNPs) dos genes XRCC1, CHEK2 e BRCA2 e seus efeitos na radiotoxicidade.

REFERÊNCIAS

ALTSHULER D, DALY M.J, LANDER E.S. **Genetic mapping in human disease**. Science 2008;322:881-8

BENTZEN S.M. **Preventing or reducing late side effects of radiation therapy: radiobiology meets molecular pathology**, Nature 6 (2006) 702-713.

BOARD P.G, PIERCE K, COGGAN M. **Expression of functional coagulation factor XIII in Escherichia coli**. Thromb Haemost. 1990;63(2):235-40.

BOGUSKI, M. S., ARNAOUT, R., & HILL, C. (2009). **Customized care 2020: how medical sequencing and network biology will enable personalized medicine**. F1000 biology reports, 1(September), 73. doi:10.3410/B1-73.

BU T., LIU L., SUN Y. **XRCC1 Arg399Gln polymorphism confers risk of breast cancer in American population: a meta-analysis of 10846 cases and 11723 controls**. PLoS One. 2014;9(1):e86086. Published 2014 Jan 28. doi:10.1371/journal.pone.0086086

De CRISTOFARO R, CAROTTI A, AKHAVAN S, PALLA R, PEYVANDI F, ALTOMARE C, MANNUCCI PM. **The natural mutation by deletion of Lys9 in the thrombin A-chain affects the pKa value of catalytic residues, the overall enzyme's stability and conformational transitions linked to Na⁺ binding**. FEBS J. 2006;273(1):159-69.

ELLES L.M, UHLENBECK O.C. **Mutation of the arginine finger in the active site of Escherichia coli DbpA abolishes ATPase and helicase activity and confers a dominant slow growth phenotype**. Nucleic Acids Res. 2008;36(1):41-50.

EMAZION T, FEUK L, JOBS M, SAWYER SL, FREDMAN D, St CLAIR D, PRINCE J.A, BROOKES A.J. **SNP association studies in Alzheimer's disease highlight problems for complex disease analysis.** Trends Genet. 2001;17(7):407-413.

ERTAN K, LINSLER C, di LIBERTO A, ONG M.F, SOLOMAYER E, ENDRIKAT J. **Axillary ultrasound for breast cancer staging: an attempt to identify clinical/histopathological factors impacting diagnostic performance.** Breast Cancer (Auckl) . 2013 Jan;7:35–40.

FRAZER K.A, MURRAY S.S, SCHORK N.J, TOPOL E.J. **Human genetic variation and its contribution to complex traits.** Nat Rev Genet 2009;10:241-51.

HARDT M, LAINE R.A. **Mutation of active site residues in the chitin-binding domain ChBDChiA1 from chitinase A1 of Bacillus circulans alters substrate specificity: use of a green fluorescent protein binding assay.** Arch Biochem Biophys. 2004;426(2):286-97.

HONG H, ZHANG W, SHEN J, SU Z, NING B, HAN T, PERKINS R, SHI L, TONG W. **Critical role of bioinformatics in translating huge amounts of next-generation sequencing data into personalized medicine.** Sci China Life Sci. 2013 Feb ;56(2):110-8. doi: 10.1007/s11427-013-4439-7. Epub 2013 Feb 8 . Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23393026> Acesso em: 09 jun. 2016.

HUMMERICH J, WERLE-SCHNEIDER G, POPANDA O, CELEBI O, CHANG-CLAUDE J, KROPP S, MAYER C, DEBUS J, BARTSCH H, SCHMEZER P. **Constitutive mRNA expression of DNA repair-related genes as a biomarker for clinical radio-resistance: a pilot study in prostate cancer patients receiving radiotherapy,** Int J. Radiat. Biol. 82 (2006) 593-604.

JOHNSON N., FLETCHER O, PALLES C., RUDD M., WEBB E, SELICK G., DOS SANTOS SILVA I., MCCORMAC V., GIBSON L., FRASER A., LEONARD A., GIHAM C., PETO J. **Counting potentially functional variants in BRCA1, BRCA2 and ATM predicts breast cancer susceptibility.** Hum Mol Genet. 2007 May 1;16(9):1051-7. Epub 2007 Mar 6.

KOUKOURITAKI S.B, POCH M.T, HENDERSON M.C, SIDDENS L.K, KRUEGER S.K, VANDYKE J.E, WILLIAMS D..E, PAJEWSKI N.M, WANG T, HINES R.N. **Identification and functional analysis of common human flavincontaining monooxygenase 3 genetic variants.** J Pharmacol Exp Ther. 2007;320(1):266-73.

KRUMBHOLZ M, KOEHLER K, HUEBNER A. **Cellular localization of 17 natural mutant variants of ALADIN protein in triple A syndrome - shedding light on an unexpected splice mutation.** Biochem Cell Biol. 2006;84(2):243-9.

NAHUM A.E, UZAN J. **(Radio)biological optimization of external-beam radiotherapy.** Comput Math Methods Med. 2012 ;2012:329214. doi: 10.1155/2012/329214. Epub 2012 Nov 6

OLIVER AW., SWIFT S, LORD CJ., ASHWORTH A., PEARL L.H. **Structural basis for recruitment of BRCA2 by PALB2.** EMBO Rep. 2009 Sep;10(9):990-6. doi: 10.1038/embor.2009.126. Epub 2009 Jul 17.

PIRES A.M.T, SEGRETO R.A, SEGRETO H.R.C. **RTOG criteria to evaluate acute skin reaction and its risk factors in patients with breast cancer submitted to radiotherapy .** Revista Latino-Americana de Enfermagem . scielo ; 2008. p. 844–9.

QUARMBY S, WEST C, MAGEE B, STEWART A, HUNTER R, KUMAR S. **Differential expression of cytokine genes in fibroblasts derived from skin biopsies of patients who developed minimal or severe normal tissue damage after radiotherapy,** Radiat. Res. 157 (2002) 243-248.

RASHID O.M, TAKABE K. **Sentinel Lymph Node Biopsy for Breast Cancer: Our Technique and Future Directions in Lymph Node Staging.** J Nucl Med Radiat Ther. 2012 May 28 ;2012(S2).

RIEGER K.E, HONG W.J, TUSHER V.G, TANG J, TIBSHIRANI R, CHU G. **Toxicity from radiation therapy associated with abnormal transcriptional responses to DNA damage**, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 101 (2004) 6635-6640.

SCHORK N.J, FALLIN D, LANCHBURY J.S. **Single nucleotide polymorphisms and the future of genetic epidemiology**. Clin Genet. 2000;58(4):250-264.

SONG E.S, DAILY A, FRIED M.G, JULIANO M.A, JULIANO L, HERSH L.B. **Mutation of active site residues of insulin-degrading enzyme alters allosteric interactions**. J Biol Chem. 2005;280(18):17701-6.

SVENSSON J.P, STALPERS L.J, ESVELDT-VAN L.R.E, FRANKEN N.A, HAVEMAN J, KLEIN B, TURESSON I, VRIELING H, GIPHART-GASSLER M **Analysis of gene expression using gene sets discriminates cancer patients with and without late radiation toxicity**. PLoS Med 2006 3: 422.

TAKAMIYA O, SETA M, TANAKA K, ISHIDA F. **Human factor VII deficiency caused by S339C mutation located adjacent to the specificity pocket of the catalytic domain**. Clin Lab Haematol. 2002;24(4):233-8.

TIEDE S, CANTZ M, SPRANGER J, BRAULKE T. **Missense mutation in the N-acetylglucosamine-1- phosphotransferase gene (GNPTA) in a patient with mucopolidosis II induces changes in the size and cellular distribution of GNPTG**. Hum Mutat. 2006;27(8):830-1.

UNG M.U, LU B, MCCAMMON J.A. **E230Q mutation of the catalytic subunit of cAMP-dependent protein kinase affects local structure and the binding of peptide inhibitor**. Biopolymers. 2006;81(6):428-39.

VANWIJK R, RIJKSEN G, HUIZINGA E.G, NIEUWENHUIS H.K, VANSOLINGE WW. **Utrecht: missense mutation in the active site of human hexokinase associated with hexokinase deficiency and severe nonspherocytic hemolytic anemia**. Blood. 2003;101(1):345-7.

WRIGHT J.D, LIM C. **Mechanism of DNA-binding loss upon single-point mutation in p53**. J Biosci. 2007;32(5):827-39.

ZHANG, X., MORÉRA, S., BATES, P. A, WHITEHEAD, P. C., COFFER, a I., HAINBUCHER, K., ... Freemont, P. S.. **Structure of an XRCC1 BRCT domain: a new protein-protein interaction module**. The EMBO journal, 1998 17(21), 6404–11. doi:10.1093/emboj/17.21.64.

SOBRE O ORGANIZADOR

Samuel Miranda Mattos - Professor de Educação Física, Mestre e Doutorando em Saúde Coletiva pela Universidade Estadual do Ceará (UECE). MBA em Gestão de Academias e Negócios em Esporte e Bem-Estar pelo Centro Universitário Farias Brito (FFB). Membro do Grupo de Pesquisa Epidemiologia, Cuidado em Cronicidade e Enfermagem (GRUPECCE-CNPq). Pesquisador na área da atividade física e saúde, promoção de saúde, epidemiologia e doenças crônicas não transmissíveis. E-mail para contato: profsamuelmattos@gmail.com.

ÍNDICE REMISSIVO

A

Administração 52, 62, 113, 139

Análise 6, 7, 12, 14, 15, 17, 18, 24, 28, 29, 31, 32, 33, 45, 58, 68, 69, 79, 85, 86, 96, 99, 100, 102, 109, 122, 125, 126, 133, 137, 138, 156, 159, 166, 170, 173, 176, 178, 180, 182, 183, 185, 186, 190

Animais 2, 3, 71, 72, 79, 107, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 185

B

Brasil 5, 43, 46, 47, 53, 55, 59, 72, 78, 81, 82, 84, 92, 93, 107, 108, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 134, 138, 142, 144, 149, 150, 157, 183, 186

C

Câncer de mama 14, 15, 18, 19, 32, 33, 50, 51

Catálogos 16

Ciência 13, 43, 49, 63, 68, 69, 70, 72, 73, 74, 79, 80, 85, 93, 94, 110, 111, 120, 123, 133, 137, 139, 141, 145, 161, 172, 173, 175, 177, 178, 179, 180, 185, 188, 189, 190, 191

Comunidade 38, 47, 84, 90, 92, 98, 133, 138, 141, 143, 153, 154, 187

Crenças 38, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 90, 148

D

Diagnóstico 39, 41, 42, 55, 88, 108, 109, 115

Doença 16, 38, 41, 43, 44, 47, 48, 49, 50, 61, 83, 88, 107, 108, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 122

E

Estatística 15, 24, 28, 31, 32, 46, 50, 59, 88, 94, 103, 131, 178, 185, 190

G

Gênero 6, 7, 12, 108, 111, 112, 150, 151, 155, 156, 157

Genéticas 1, 2, 3, 5, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 16, 17, 19, 39, 63, 69

H

Herança 1

Hereditariedade 1, 2, 3, 5, 7, 8, 10, 11, 12, 13

Hormônios 62, 63, 65

Humana 26, 68, 69, 72, 106, 107, 108, 109, 110, 115

Humanidade 39, 79, 110, 174

M

Medicina 14, 16, 18, 38, 39, 40, 55, 59, 63, 105, 109, 114, 115, 120, 121, 139, 173

Metabólicas 14, 20, 62

Modelagem 14, 15, 18, 21, 22, 24, 26, 29, 30, 32, 33, 34, 73

N

Nutrigenômica 61, 63, 64, 65

O

Obesidade 61, 62, 63, 64, 65, 66

P

Pacientes 14, 15, 17, 18, 32, 38, 39, 40, 41, 42, 44, 47, 49, 50, 54, 89, 92, 107, 110, 115, 116, 117

Pangênese 1, 2, 3, 5, 7, 10, 12

Pesquisa 16, 19, 41, 44, 45, 48, 49, 50, 54, 56, 59, 79, 85, 91, 92, 93, 103, 109, 110, 118, 119, 121, 124, 127, 129, 130, 131, 134, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 143, 144, 145, 146, 148, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 172, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 185, 186, 188, 189, 190, 191, 192

Probabilidade 16, 42

Proteínas 14, 17, 19, 33, 34, 62, 63

Q

Qualidade 41, 42, 48, 50, 52, 54, 58, 61, 84, 89, 91, 92, 93, 136, 138, 142, 143, 149, 153

R

Radioterapia 14, 15, 17, 18, 39, 49

Reflexões 50, 68, 70, 71, 73, 74, 79, 178, 180, 189, 190

Religião 38, 40, 43, 44, 46, 47, 48, 111

S

Saúde 14, 38, 39, 40, 41, 43, 44, 45, 47, 48, 49, 50, 52, 53, 54, 56, 57, 58, 59, 60, 65, 66, 68, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 115, 117, 120, 121, 122, 123, 133, 148, 149, 192

Sistema público 52, 53

T

Tecnologia 16, 52, 145, 184

Transplante 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59

 **Atena**
Editora

2 0 2 0