

Caracterização de polimorfismos genéticos nos genes *SEPT7* E *FMN1*

Characterization of *SEPT7* and *FMN1* gene genetic polymorphisms

Swany Santa Luzia de Moura¹, Camila Alexandrina Figueiredo²,
Tatiane de Oliveira Teixeira Muniz Carletto^{3*}

¹Graduada pelo Bacharelado Interdisciplinar em Saúde, Mestranda do Programa de Pós-Graduação de Processos Interativos de Órgãos e Sistemas; ²Farmacêutica pela Universidade Federal da Paraíba, Professora de Farmacologia do Departamento de Biorregulação e do Programa de Pós-Graduação de Processos Interativos de Órgãos e Sistemas; ³Odontóloga pela Universidade Federal da Paraíba, Professora de Farmacologia do Departamento de Biorregulação e do Programa de Pós-Graduação de Processos Interativos de Órgãos e Sistemas

Resumo

Introdução: os genes *SEPT7* e *FMN1* têm sido associados a diversos processos fisiológicos e relacionados a doenças em diferentes populações. **Objetivo:** Descrever a frequência alélica e o potencial regulatório dos polimorfismos genéticos dos genes *SEPT7* e *FMN1* em uma população de Salvador, Bahia (Brasil) e investigar patologias descritas, até o momento, associadas a esses polimorfismos. **Metodologia:** foram recrutados 1094 indivíduos, através do Programa de Controle da Asma e da Rinite Alérgica no Estado da Bahia (ProAR), que tiveram o DNA genômico extraído e genotipado, utilizando-se a plataforma *Illumina*. Dados dos polimorfismos foram verificados nas plataformas NCBI, SeattleSeq Annotation e RegulomeDB. **Resultados:** foram analisados 16 SNPs do gene *SEPT7* e 422 SNPs do *FMN1*. No *SEPT7*, 5 polimorfismos genéticos mais frequentes apresentaram o MAF variando entre 40% e 23%. No *FMN1*, 8 polimorfismos apresentaram o MAF variando entre 40% e 23%. Foram feitas análises da distribuição de frequências alélicas em populações de africanos, ameríndios, asiáticos e europeus. **Discussão:** no gene *SEPT7*, não foram encontrados polimorfismos missenses. Os rs113220820, alelo G e rs62452781, alelo G podem estar relacionados à probabilidade de um impacto funcional. Os SNPs rs6462629, rs2893514 e rs10232178, com as maiores frequências de alelos polimórficos, apresentam MAF semelhante aos da população africana. Porém não foram encontrados polimorfismos, desse estudo, relacionando às doenças em outras populações. O *FMN1* possui 39 SNPs missenses, que pode gerar alterações funcionais na proteína gerada. A presença do alelo G do rs2306277 (*FMN1*), também analisado em nossa população (MAF 4,6%), apresenta uma possível participação na formação e predisposição do câncer de próstata, em uma população russa. **Conclusão:** os conhecimentos sobre a frequência alélica e o potencial regulatório dos polimorfismos estudados permitiu conhecer os mais frequentes na população estudada e a possibilidades de associação a doenças em outras populações. Sugere-se que sejam realizados mais estudos.

Palavras-chave: Polimorfismo de Nucleotídeo Único. Genes. *SEPT7*. *FMN1*.

Abstract

Introduction: the *SEPT7* and *FMN1* genes have been associated to different physiological processes and related to inflammatory diseases in different populations. **Objective:** to describe the allelic frequency and regulatory potential of genetic polymorphisms of the *SEPT7* and *FMN1* genes in a population from Salvador/Bahia/Brazil and research updated described pathologies, associated to these polymorphisms. **Methodology:** one thousand ninety-four (1094) individuals were recruited through the Program for the Control of Asthma and Allergic Rhinitis in the State of Bahia (ProAR), who had their genomic DNA extracted and genotyped using the *Illumina* platform. Polymorphism data were verified on the NCBI, SeattleSeq Annotation and RegulomeDB platforms. **Results:** sixteen (16) *SEPT7* SNPs and 422 *FMN1* SNPs were analyzed. In *SEPT7*, the 5 most frequent genetic polymorphisms presented MAF ranging between 40% and 23%. In *FMN1*, 8 polymorphisms presented MAF ranging between 40% and 23%. Allelic frequency distribution analyzes were performed in African, Amerindian, Asian and European populations. **Discussion:** in the *SEPT7* gene, missense polymorphisms were not found. The rs113220820, allele G and rs62452781, allele G may be related to the probability of a functional impact. SNPs rs6462629, rs2893514 and rs10232178, with the highest frequencies of polymorphic alleles, have MAF similar to those of the African population. However, no polymorphisms were found in this study relating to diseases in other populations. *FMN1* has 39 missense SNPs, which can generate functional changes in the generated protein. The presence of the G allele of rs2306277 (*FMN1*), also analyzed in our population (MAF 4.6%), presents a possible participation in the formation and predisposition of prostate cancer in a Russian population. **Conclusion:** knowledge about the allelic frequency and regulatory potential of the polymorphisms studied allowed us to know the most frequent in the studied population and the possibilities of association with diseases in other populations. It is suggested that further studies be carried out.

Keywords: Single Nucleotide Polymorphism. Genes. *SEPT7*. *FMN1*.

INTRODUÇÃO

Diversos aspectos ambientais e genéticos estão relacionados ao desenvolvimento de processos patogênicos nas populações. A identificação dos fatores genéticos relacionados às doenças e o estudo dos genes *SEPT7* e

Correspondente/Corresponding: *Tatiane de Oliveira Teixeira Muniz Carletto – Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia – End: Av. Reitor Miguel Calmon S/N, Vale do Canela, Salvador-BA CEP: 40110-100 Tel/Fax: +55 (71) 3283-8900 – E – mail: tati-oliveira@hotmail.com

FMN1, associados com diversos mecanismos fisiológicos¹⁻³, podem ser determinantes para o estudo e avaliação do risco clínico significativo de cada paciente. Pesquisadores têm estudado as alterações genéticas que ocorrem em inflamações, infecções e câncer, como, por exemplo os polimorfismos genéticos e as frequências alélicas em genes específicos relacionados às doenças, em distintas populações. Com isso, tem surgido grande interesse no reconhecimento de polimorfismos de genes que podem ser utilizados para identificar uma relação de proteção, risco e (ou) gravidade de diversas doenças, inclusive as inflamatórias⁴. Abordagens atuais sobre sequenciamento de genomas tornam-se comuns, por meio de anotações descritivas que fornecem a utilização de dados para análises de fenótipos e doenças, assim como mutações que podem ou não afetar o gene⁵.

Um dos aspectos mais importantes relacionados aos avanços nos estudos genéticos refere-se ao processo de desenvolvimento do câncer e sua fisiopatologia, uma vez que é uma doença iniciada por diversas alterações no DNA. O estudo da genômica tem sido considerado um dos mais importantes na busca de biomarcadores que proporcionam o entendimento acerca dos mecanismos envolvidos na fisiopatologia da carcinogênese nos mais variados tecidos⁶⁻⁷.

Estudos de genes candidatos para diversas doenças têm como foco principal a relação entre a imunidade do hospedeiro, resposta inflamatória, citocinas, quimiocinas, enzimas, receptores celulares e reconhecimento de antígenos⁸. Polimorfismos genéticos estão associados às doenças autoimunes e inflamatórias, de forma diferente, nas diversas populações. As análises genéticas e seu mapeamento, aumentam a chance de conhecimento sobre os mecanismos das doenças, para que futuramente possa ser elaborado novos métodos terapêuticos para prevenção, diagnóstico e tratamento⁹. Estudos constataram que um número significativo de genes pode estar relacionado à progressão de doenças, modificando a resposta imune⁹⁻¹⁰, e, dentre eles podemos citar o *SEPT7* e *FMN1*.

O gene *SEPT7* faz parte da família septina. Desde a primeira identificação de septinas em *Saccharomyces cerevisiae*¹¹ diversos estudos se desenvolveram para elucidar os papéis fisiológicos e relacionados às doenças. Conhecida por ser uma subfamília de GTPases, que abrange 13 genes de septina humana (*SEPT1* a *SEPT12* e *SEPT14*)¹² que atuam: na citocinese, sendo indispensáveis para a citocinese em fibroblastos^{2,13}, tráfego de vesículas, formação de microtúbulos, proliferação e diferenciação de células progenitoras neurais (NPCs)³. Foi descoberto um papel na oncogênese¹⁴ e na sua capacidade de ser um gene supressor de tumor. A super expressão forçada de *SEPT7* inibiu a proliferação celular, assim como promoveu a descontinuidade do ciclo celular na fase G0/G1 e induziu a apoptose celular⁴.

O gene *FMN1*, conhecido por codificar a proteína formina, está localizado no cromossomo 15, responsável por atuar na polimerização de filamentos de actina e na for-

mação de junções aderentes. Polimorfismo (rs117648907) nesse gene, em uma população russa, foi associado ao câncer de pâncreas, considerado um dos cânceres mais fatais mundialmente, por apresentar metástase precoce e alta taxa de mortalidade⁵. Dessa forma, o entender a acerca da frequência de SNPs de genes relacionados a doenças, em nossa população, bem como desvendar o caráter de componentes genéticos podem explicar a diversidade de fenótipos clínicos entre grupos populacionais, bem como susceptibilidade à doença. Isso permite o direcionamento de novas estratégias para o tratamento de doenças com base em informações genéticas. Com isso, faz-se necessário a manutenção do progresso em terapias gênicas, desenvolvimento de estudos e biomarcadores moleculares para avaliar a predisposição individual em relação a condição patológica. Atualmente, existem poucos estudos sobre os genes *SEPT7* e o *FMN1* e sua relação com doenças nas diferentes populações. Dentro desse contexto, o objetivo do presente estudo é descrever a frequência alélica e o potencial regulatório dos polimorfismos genéticos dos genes *SEPT7* e *FMN1* em uma população de Salvador, Bahia (Brasil) e relacionar, através de uma busca na literatura, polimorfismos nesses genes com doenças em outras populações.

METODOLOGIA

População de estudo

Foram analisados 1094 indivíduos participantes de uma coorte, recrutados através do Programa de Controle da Asma e da Rinite Alérgica no Estado da Bahia (ProAR). No estudo, foram incluídos indivíduos de ambos os sexos, com idade ≥ 18 anos, moradores de Salvador, Bahia, Brasil. Esta pesquisa segue os pré-requisitos éticos, e o consentimento informado foi assinado por cada indivíduo participante. Foi aprovada pelo Comitê Nacional de Ética em Pesquisa do Brasil (CONEP) com o Certificado de Apresentação para Avaliação Ética (CAAE) número 25000.013834/2010-96.

Extração do DNA genômico e genotipagem

A extração do DNA foi realizada por meio de amostras de sangue periférico dos indivíduos, com base no protocolo do kit Gentra® Puregene® Blood Kit (Quiagen). As amostras foram genotipadas pela *Illumina*. Polimorfismos com Equilíbrio de Hardy-Weinberg (HWE) inferior a 0.05 foram excluídos. Neste trabalho, informações genéticas foram extraídas de 35840596 a 35946720, posições localizadas no cromossomo 7 (*SEPT7*); e de 33057745 a 33486915, posições localizadas no cromossomo 15 (*FMN1*), versão do genoma: GRCh37.

Análises *in silico*

Análises *in silico* foram conduzidas para cada SNP incluído neste estudo, nos genes *SEPT7* e *FMN1*. Foram

utilizadas informações sobre os polimorfismos genéticos e as funções regulatórias, que estão catalogados em bancos de dados públicos. Foi usado o filtro para frequência de menor alelo (em inglês: *minor allele frequency – MAF*) através do software PLINK 1.90 beta¹⁵. A função de cada variação genética foi obtida através do National Center for Biotechnology Information (NCBI) (www.ncbi.nlm.nih.gov). O banco de dados RegulomeDB (www.regulome.org) foi utilizado para a interpretação de funções regulatórias de regiões intergênicas no genoma humano. Esse banco utiliza um conjunto de dados do ENCODE (enciclopédia de elementos de DNA) e outras fontes. RegulomeDB possibilita identificar um suposto potencial regulatório e variantes funcionais através de um sistema de pontuação (*score*), variando de 1 a 6, em que pontuações mais baixas estão associadas ao aumento da evidência de que a variante esteja localizada em uma região funcional, podendo, dessa forma, apresentar consequência funcional⁵.

O rSNPBase (<http://rsnp.psych.ac.cn>) é um banco de dados que proporciona o acesso a informações quanto a elementos regulatórios dos SNPs. Para comparar e analisar a frequência de alelos nas populações ancestrais, foi utilizada a plataforma de dados do International Genome Sample Resource (IGSR) (www.internationalgenome.org), através de dados do Ensemble, um navegador de genomas, utilizando-se a referência de genoma anterior GRCh37p.13.

org), através de dados do Ensemble, um navegador de genomas, utilizando-se a referência de genoma anterior GRCh37p.13.

RESULTADO

Como é apresentado na tabela 1, os polimorfismos mais frequentes no gene *SEPT7*, na população estudada, foram rs6462629 (alelo A), rs2893514 (alelo A), rs10232178 (alelo A), rs62452828 (alelo A) e o rs2710802 (alelo T), com a frequência do menor alelo (MAF), variando entre 40% e 23%. Todos eles apresentam a função intrônica. Os três primeiros apresentam frequências de menor alelo semelhante às da população africana. Entretanto, pode-se observar a alta frequência do SNP rs6980161 nas populações africanas (77%), americanas (98%), asiática e europeia (100%), mas na população do estudo, a frequência do alelo A observada foi de 12%. Os SNPs rs113220820 (alelo G) e rs62452781 (alelo G), do referido gene, apresentaram uma pontuação de 2a e 2b, respectivamente, de acordo com o banco de dados do RegulomeDB, o que pressupõe que esses polimorfismos podem estar localizados em regiões funcionais, afetar a ligação e apresentar uma consequência funcional.

Tabela 1 – Descrição dos polimorfismos em *SEPT7* na população estudada e frequências alélicas nas populações africanas (AFR), ameríndias (AMR), asiáticas (ASN) e europeias (EUR).

SNP	A1/A2	Função	RDB pontuação	HWE	MAF	Frequência do menor alelo (MAF) em populações			
						AFR	AMR	ASN	EUR
rs6462629	A/G	intron	6	0.6491	0.4	0.46	0.29	0.51	0.3
rs2893514	A/C	intron	5	0.7209	0.36	0.37	0.28	0.44	0.29
rs10232178	A/C	intron	5	0.6354	0.36	0.37	0.27	0.44	0.29
rs62452828	A/G	intron	6	0.6354	0.36	0	0	0	0
rs2710802	T/A	intron	7	0.1489	0.23	0.06	0.39	0.24	0.46
rs6980161	A/G	DSgene	5	1	0.12	0.77	0.98	1	1
rs71526426	T/A	intron	6	0.1705	0.09	0.06	0.09	0	0.07
rs113220820	G/A	3primeUTR	2a	1	0.06	0.05	0.07	0.01	0.06
rs17699873	G/A	intron	7	1	0.03	0	0.08	0.06	0.04
rs12532523	G/A	intron	6	1	0.03	0	0.07	0	0.01
rs78644129	G/A	intron	4	1	0.02	0.03	0	0	0
rs116752471	G/A	intron	6	1	0.02	0.03	0.01	0	0
rs57223188	T/A	intron	6	1	0.02	0.04	0.01	0.05	0.01
rs62452781	G/A	intron	2b	1	0.01	0	0	0	0.02
rs77919141	A/G	intron	6	1	0.01	0	0.07	0.05	0
rs118143583	A/G	intron	5	1	0.01	0	0.02	0.01	0.02

Nota: Polimorfismo (SNP), menor alelo/alelo ancestral (A1/A2), Função [downstream-gene (DSgene)], RegulomeDb (RDB) pontuação, equilíbrio de Hardy-Weinberg (HWE), frequência de menor alelo (MAF), Frequência do menor alelo (MAF) em populações africanas (AFR), ameríndias (AMR), asiáticas (ASN) e europeias (EUR) do Projeto 1000 Genomas para os marcadores genéticos do banco de dados do estudo.

Fonte: Autoria própria

Na tabela 2, foram destacados alguns polimorfismos de acordo com sua função e distribuídos com base na frequência do menor alelo (MAF) variando entre 39% e 0.04%. Os SNPs mais frequentes apresentam funções como missense, *synonymous* e *stop-gained*. No que se

refere ao banco de dados do RegulomeDB, o rs345800 (alelo G) apresentou uma pontuação de 1f (Tabela 2), o que aumenta a evidência de esse SNP estar envolvido em uma região reguladora e funcional, podendo afetar a expressão do gene.

Tabela 2 – Descrição dos polimorfismos em FMN1 na população estudada, destacados de acordo com a função missense*, provável impacto funcional** e descrição na literatura***; frequências alélicas nas populações africanas (AFR), ameríndias (AMR), asiáticas (ASN) e europeias (EUR).

SNP*	A1/A2	*FUNÇÃO	RDB pontuação	HWE	MAF	Frequência do menor alelo (MAF) em populações			
						AFR	AMR	ASN	EUR
rs200442815	C/A	missense	4	1	0.3912	0	0	0	0
rs200347139	A/G	missense	3a	0.05336	0.2555	0	0	0	0
rs141655944	A/G	missense	4	0.09455	0.16	0	0	0	0.02
rs1399078	C/A	missense	2b	0.2779	0.1568	0.08	0.15	0.01	0.29
rs114943683	A/G	missense	5	0.7644	0.09324	0.11	0.08	0.10	0.06
rs202063843	C/G	missense CS	3a	1	0.00457	0	0	0	0
rs201595699	G/A	missense e synonymous	5	1	0.04346	0	0	0	0
rs117804335	A/G	missense	5	0.2742	0.03702	0	0.04	0.02	0.05
rs575096486	A/G	missense CS	5	1	0.03199	NA	NA	NA	NA
rs73380694	G/A	missense	4	1	0.02879	0.06	0	0	0
rs61732708	A/G	missense	5	1	0.02514	0.08	0	0.02	0
rs62000399	A/G	missense	5	1	0.02011	0.04	0	0	0
rs16965807	G/A	missense	4	1	0.01645	0.02	0	0	0
rs796529816	A/G	missense	4	1	0.01234	NA	NA	NA	NA
rs61744870	G/A	missense	5	1	0.006856	0.01	0.01	0.02	0
rs199592529	A/G	missense	7	1	0.006399	0	0	0	0
rs369715846	C/A	missense	5	1	0.004113	NA	NA	NA	NA
rs188149274	A/G	missense	5	1	0.003199	0.01	0	0	0
rs112533728	A/G	missense CS	4	1	0.002742	0.02	0	0	0
rs375705020	A/G	missense	5	1	0.002285	NA	NA	NA	NA
rs567138390	A/G	missense CS	5	1	0.002285	NA	NA	NA	NA
rs375889311	A/G	missense CS	5	1	0.001828	NA	NA	NA	NA
rs139446870	A/G	missense CS	7	1	0.001828	0.01	0	0	0
rs867544067	G/A	missense CS	4	1	0.001371	NA	NA	NA	NA
rs201223839	G/A	missense CS	5	1	0.001371	0	0	0	0
rs11858145	A/G	missense CS	4	1	0.0009141	0.6	0.78	0.85	0.64
rs138694930	G/A	missense CS	4	1	0.000457	0.01	0	0	0
rs199944520	A/G	missense CS	4	1	0.000457	0	0	0	0

Caracterização de polimorfismos genéticos
nos genes SEPT7 E FMN1

rs147769257	G/A	missense	5	1	0.000457	0.01	0	0	0
						Frequência do menor alelo (MAF) em populações			
SNP**	A1/A2	FUNÇÃO	**RDB pontuação	HWE	MAF	AFR	AMR	ASN	EUR
rs8023846	A/G	intron	3a	1	0.3314	0.53	0.14	0.19	0.13
rs345800	G/A	intron	1f	0.246	0.2834	0.83	0.8	0.87	0.64
rs2468747	A/C	intron	2b	0.7734	0.2342	0.65	0.94	0.9	0.92
rs56703510	G/A	intron	3a	0.3117	0.1956	0.28	0.07	0.04	0.07
rs16965084	A/G	intron	3a	0.1657	0.1851	0.28	0.02	0.08	0.01
rs8040873	A/G	intron	3a	0.6756	0.1677	0.10	0.14	0.03	0.24
rs4779600	G/A	intron	3	0.1943	0.1647	0	0	0	0
rs6494692	C/A	intron	2b	0.4363	0.1603	0.87	0.87	0.96	0.84
rs74011959	G/A	GDT	3a	0.7085	0.16	0	0	0	0
rs74011985	C/A	coding sequence	2b	0.5282	0.159	0	0	0	0
rs2037844	A/G	3primeUTR	3a	0.8355	0.1408	0.15	0.14	0.13	0.14
rs76018800	C/A	GUT /intron/ GDT	3a	0.2384	0.1297	0	0	0	0
rs345830	C/A	intron	3a	0.2901	0.1211	0.09	0.12	0.03	0.13
rs71462836	A/G	intron	3a	0.7744	0.09826	0.06	0.14	0.20	0.07
rs11638794	A/C	intron	3a	0.736	0.09095	0.17	0.07	0.05	0.06
rs113734000	C/A	intron	3a	1	0.08127	0	0	0	0
rs71462850	G/A	intron	3a	0.6217	0.06718	0.06	0.08	0.06	0.11
rs28552593	G/A	intron	3a	0.3239	0.06673	0.04	0.08	0.13	0.12
rs79170730	C/G	intron	3a	0.6337	0.06627	0.01	0.18	0.0	0.10
rs12900907	A/G	intron	3a	0.6272	0.06581	0.15	0.04	0.01	0.03
rs28508587	A/G	intron	2b	0.3253	0.05947	0.08	0.03	0.0	0.03
rs79195604	A/G	intron	2b	0.2377	0.04982	0.03	0.11	0.45	0.09
rs34039892	A/G	intron	2a	1	0.04899	0.09	0.03	0	0.03
rs115102231	G/A	intron	3a	1	0.04525	0.09	0	0	0
rs11637841	C/G	intron	3a	1	0.04296	0.02	0.06	0	0.05
rs115566711	G/A	intron	3a	1	0.0425	0.08	0	0	0
rs11072264	T/A	3primeUTR/ intron/ 5primeUTR /GUT	2b	1	0.03839	0.05	0.02	0	0.04
rs74576567	A/G	intron	2b	1	0.02422	0	0.02	0	0.07

rs17229020	G/A	intron	3a	1	0.02285	0	0.04	0	0.06
rs116488084	A/G	intron	3a	1	0.02057	0.05	0.01	0	0
rs61999991	G/A	intron	3a	1	0.01965	0	0.03	0	0.05
rs74013222	G/A	intron	2b	0.1468	0.0192	0.05	0	0	0
rs77047164	G/A	intron	3a	1	0.01782	0	0.02	0.12	0.03
rs74008214	G/A	intron	3a	1	0.01325	0.04	0.01	0	0
rs370292270	A/G	GUT /GDT/ intron	2b	1	0.002742	NA	NA	NA	NA
rs114851360	A/G	3primeUTR	2b	1	0.002742	0.01	0	0	0
						Frequência do menor alelo (MAF) em populações			
SNP/autor	A1/A2	FUNÇÃO	**RDB pontuação	HWE	MAF	AFR	AMR	ASN	EUR
rs2306277*** Lisitskaia, Krakhmaleva Shishkin ¹⁸	G/A	missense	2b	0.6582	0.0458	0.39	0.59	0.22	0.56

Nota: Polimorfismo (SNP), menor alelo/alelo ancestral (A1/A2), função [genic downstream transcript variant (GDT)/ genic upstream transcript variant (GUT)/ missense coding sequence (missense CS)], RegulomeDb (RDB) pontuação, equilíbrio de Hardy-Weinberg (HWE), frequência de menor alelo (MAF), Frequência do menor alelo (MAF) [não consta informação (NA)] em populações africanas (AFR), ameríndias (AMR), asiáticas (ASN) e europeias (EUR) do Projeto 1000 Genomas para os marcadores genéticos do banco de dados do estudo.

Fonte: Autoria própria

As Tabelas 1 e 2 mostram os dados referentes às frequências alélicas dos genes *SEPT7* e *FMN1* na população do estudo, nos africanos, ameríndios, asiáticos e europeus. O rs62452828 (*SEPT7*) e o rs116336542 (*FMN1*) foram os únicos a apresentar frequência apenas em nossa população de estudo.

Foram encontrados 16 polimorfismos do gene *SEPT7*, e todos foram apresentados nas tabelas 1 e 2. Na tabela 1 os SNPs foram elencados com base no mais frequente para o menos frequente, considerando o MAF de 40-1%. Em relação ao gene *FMN1*, foram encontrados 422 polimorfismos, sendo que, na Tabela 2 foram selecionados apenas 120, com base nos critérios de pontuação do RegulomeDB (1-3) e nas funções missense, *stop gained*, *synonymous* e *coding sequence*. Na Tabela 2 foram selecionados os 15 SNPs mais frequentes com base no MAF, cuja variação corresponde entre 50-35%.

Na população estudada, foram analisados 16 SNP do gene *SEPT7* e 422 SNP do *FMN1*. Em relação ao *SEPT7*, 5 foram os polimorfismos genéticos mais frequentes apresentando MAF variando entre 40% e 23% (Tabela 1) e que possuem a função intrônica. Em relação ao *FMN1*, 8 foram os polimorfismos que apresentaram o MAF variando entre 40% e 23% (tabela 2). Dos polimorfismos menos frequentes do gene *SEPT7*, 11 apresentaram um MAF entre 12% e 1% (Tabela 1). Em relação ao gene *FMN1*, 227 apresentaram um MAF entre 17% e 0.001% (tabela suplementar).

DISCUSSÃO

Este estudo analisou a frequência de polimorfismos genéticos nos genes *SEPT7* e *FMN1*, em uma população de Salvador e fez uma análise da distribuição de frequências alélicas em populações de africanos, ameríndios, asiáticos e europeus, diante da miscigenação característica da composição étnica da população brasileira. Esses genes já foram relacionados anteriormente a doenças específicas ou alterações em certas vias regulatórias, em outras populações.

O gene *SEPT7* foi relacionado com inibição da proliferação celular e indução do apoptose¹⁶. Em um estudo feito por Zhang et al.¹⁷ (2016), foi demonstrado que o silenciamento de *SEPT7* inibe a proliferação celular e a apoptose em células de câncer de mama humano. Descobertas em relação à genética e ao desenvolvimento e à gravidade de doenças, entre raças e etnias distintas, possibilitam o estudo de terapias mais específicas. Nesse sentido, as frequências alélicas da população do estudo e das populações de africanos, ameríndios, asiáticos e europeus foram analisadas e comparadas. No gene *SEPT7*, não foram encontrados polimorfismos, neste estudo, com a função missense. Entretanto, dois SNPs (rs113220820, alelo G e rs62452781, alelo G), podem estar relacionados à probabilidade de um impacto funcional alterando a função ou regulação genética. Foi observado que os SNPs com as maiores frequências de alelos polimórficos na po-

pulação estudada (rs6462629, rs2893514 e rs10232178) apresentam MAF semelhante aos da população africana. Porém não foram encontrados polimorfismos, neste estudo, relacionados a doenças em outras populações.

Em relação ao gene *FMN1*, os SNPs mais frequentes apresentaram uma variação de 50% a 35% na população analisada; o rs7173247 demonstrou maior frequência na população africana (74%), uma frequência intermediária em nossa população (50%) e baixa frequência na população europeia (10%). O SNP rs2444955 apresentou alta frequência nas populações americanas (80%), asiáticas (70%) e europeias (75%). Em contrapartida, na população do estudo, a frequência foi de 40% e, na africana, 38%, suas frequências mais baixas. O SNP rs12101843 apresentou uma frequência de 37% na população de estudo, 35% na africana, 38% na americana, 40% na europeia e 84% na asiática, demonstrando, assim, uma alta frequência desse polimorfismo nessa população. Os seguintes SNPs do gene *FMN1* apresentaram altas frequências nos indivíduos americanos, africanos, europeus e asiáticos, rs345800, rs6494692 e rs2468747 e baixa frequência no grupo de estudo. No gene *FMN1*, com base no banco de dados do RegulomeDB, as pontuações mais baixas estão relacionadas ao aumento da evidência do polimorfismo apresentar consequência funcional. Nesse estudo, 29 SNPs apresentaram pontuação 3a- sendo menos provável o impacto funcional; 12 pontuação 2b e 1 SNP pontuação 2a-, o que aumenta a evidência de que o polimorfismo esteja localizado em uma região funcional e pode gerar uma consequência funcional; e o rs345800 (alelo G) apresentou uma pontuação de 1f- que representa uma possível associação desse SNP em funções reguladoras ou funcionais, podendo estar envolvida na expressão do gene *FMN1* e ter um impacto funcional.

Em um estudo feito por Lisitskaia, Krakhmaleva, Shishkin¹⁸ (2010), foi observado que o SNP rs2306277 do gene *FMN1* (tabela 2), apresenta uma possível participação na formação e predisposição do câncer de próstata. Este SNP apresenta uma frequência de 45% em nosso estudo, 39% na população africana, 59% na americana, 22% na asiática e 56% na africana, representando assim uma frequência significativa nas populações analisadas como pode ser observado na tabela 2. Nesse estudo, o rs2306277 apresentou uma frequência do alelo G de 4,6%. Adicionalmente, ele possui uma função missense, e foi um dos que possui pontuação 2b com base no RegulomeDB, assim como outros polimorfismos presentes na tabela 2. Sendo assim, aumenta a possibilidade destes polimorfismos estarem relacionados às funções reguladoras ou funcionais do gene, e terem relação com o desenvolvimento ou gravidade de doenças. Sabe-se que alterações no DNA podem interferir no desenvolvimento de cânceres e tumores, assim como na manifestação de sintomas variados e (ou) novos de patologias conhecidas. Além disso, já foi considerada a possibilidade de que alguns SNPs não só aumentam a suscetibilidade ao desenvolvimento de câncer, assim como podem afetar na

resposta ao tratamento¹⁹. Em um estudo feito por Zhao et al.²⁰ (2020) o SNP rs117648907 pode alojar potenciais *loci* de suscetibilidade envolvidos em diversos cânceres. Contudo, ainda são necessários estudos que corroborem essas informações, para que seja consolidada uma base funcional e genética desses SNPs.

O SNP do *FMN1*, rs201555719 (tabela suplementar) é um polimorfismo com significância clínica e relação com patogenicidade incerta com base no banco de dados do NCBI/ ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>), que disponibiliza informações sobre evidências da relevância clínica de polimorfismos, sendo necessários estudos direcionados a esse polimorfismo. Em nossa população o rs201555719 apresentou uma frequência de apenas 3%, enquanto que, nas populações africanas, ameríndias e asiáticas não foi observado frequência (0%). Ainda com relação a função gênica, o gene *FMN1* possui um total de 39 SNPs com a função missense, o que pode estar relacionado a alterações funcionais relacionadas a proteína resultante (<https://www.genome.gov/missense>).

CONCLUSÃO

Os conhecimentos sobre a frequência alélica e o potencial regulatório dos polimorfismos nos genes estudados permitiram conhecer os mais frequentes nessa população e comparar suas frequências alélicas e os das populações ancestrais, a saber: africanos, ameríndios, asiáticos e europeus. Além disso, permitiu associá-los a doenças, como o SNP rs2306277 do gene *FMN1*, analisado nesse estudo, que apresenta uma possível participação na formação e predisposição do câncer de próstata. Sugere-se que sejam realizados mais estudos sobre esse assunto.

REFERÊNCIAS

1. Cavini IA, Leonardo DA, Rosa HVD, Castro DKSV, D’Muniz Pereira H, et al. The structural biology of septins and their filaments: an update. *Front Cell Dev Biol.* 2021 Nov 19; 9:765085. doi: 10.3389/fcell.2021.765085
2. Menon MB, Sawada A, Chaturvedi A, Mishra P, Schuster-Gossler K, Galla M, et al. Genetic deletion of SEPT7 reveals a cell type-specific role of septins in microtubule destabilization for the completion of cytokinesis. *PLoS Genet.* 2014 Aug 14;10(8):e1004558. doi: 10.1371/journal.pgen.1004558
3. Qiu R, Runxiang Q, Geng A, Liu J, Xu CW, Menon MB, et al. SEPT7 interacts with kif20a and regulates the proliferative state of neural progenitor cells during cortical development. *Cereb Cortex.* 2020 May;30(5):3030-43. doi: <https://doi.org/10.1093/cercor/bhz292>
4. Zacarias JMV, Sippert EA, Tsuneto PY, Visentainer JEL, Silva CO, Sell AM. The influence of interleukin 17A and IL17F polymorphisms on chronic periodontitis disease in Brazilian patients. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:1-8. doi: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/147056>
5. Boyle AP, Hong EL, Snyder M. Annotation of functional variation in personal genomes using RegulomeDB. *Genome Res.* 2012 set;22(9):1790-7. doi: 10.1101/gr.137323.112
6. Angelis D, Spiliotis ET. Septin mutations in human cancers. *Front Cell Dev Biol.* 2016 Nov 9;4:122. doi: 10.3389/fcell.2016.00122

7. Connolly D, Abdesselam I, Verdier-Pinard P, Montagna C. Septin roles in tumorigenesis. *Biol Chem.* 2011 Aug;392(8-9):725-38. doi: 10.1515/BC.2011.073
8. Divaris K, Monda KL, North KE, Olshan AF, Reynolds LM, Hsueh WC, et al. Exploring the genetic basis of chronic periodontitis: a genome-wide association study. *Hum Mol Genet.* 2013; 22(11):2312-24. doi: 10.1093/hmg/ddt065
9. Lanata CM, Blazer A, Criswell LA. The Contribution of genetics and epigenetics to our understanding of health disparities in rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am.* 2021 Feb;47(1):65-81. doi: 10.1016/j.rdc.2020.09.005
10. Ramos PS. Population genetics and natural selection in rheumatic disease. *Rheum Dis Clin North Am.* 2017 Aug;43(3):313-26. doi: 10.1016/j.rdc.2017.04.001
11. Hartwell LH. Genetic control of the cell division cycle in yeast. IV. Genes controlling bud emergence and cytokinesis. *Exp Cell Res.* 1971 Dec;69(2):265-76. doi: 10.1016/0014-4827(71)90223-0
12. Russell SE, Hall PA. Septin genomics: a road less travelled. *Biol Chem.* 2011 Aug;392(8-9):763-7. doi: 10.1515/BC.2011.079
13. Abbey M, Hakim C, Anand R, Lafera J, Schambach A, Kispert A, et al. GTPase domain driven dimerization of SEPT7 is dispensable for the critical role of septins in fibroblast cytokinesis. *Sci Rep.* 2016 Jan 28; 6:20007. doi: 10.1038/srep20007
14. Kartmann B, Roth D. Novel roles for mammalian septins: from vesicle trafficking to oncogenesis. *J Cell Sci.* 2001 Mar;114(Pt 5):839-44. doi: 10.1242/jcs.114.5.839
15. Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, Thomas L, Ferreira MAR, Bender D, et al. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *Am J Hum Genet.* 2007 Sep;81(3):559-75. doi: 10.1086/519795
16. Jia Z, Wang K, Wang G, Zhang A, Pu P. MiR-30a-5p antisense oligonucleotide suppresses glioma cell growth by targeting SEPT7. *Plos ONE.* 2013; Jan;8(1):1-9. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055008>
17. Zhang N, Liu L, Fan N, Zhan Q, Wang W, Zheng M, et al. The requirement of SEPT2 and SEPT7 for migration and invasion in human breast cancer via MEK/ERK activation. *Oncotarget.* 2016;7:61588-61600. doi: 10.18632/oncotarget.11402
18. Lisitskaia KV, Krakhmaleva IN, Shishkin SS. A study of the single nucleotide polymorphism in seven genes (GHR, IGFBP3, IGFR1, IRS1, FMN1, ANXA2, TaGLN) in ethnic Russians and in patients with prostate cancer. *Mol Genet Microbiol Virol.* 2010;2:34-7. doi: 10.1002/cam4.3603
19. Koberle B, Koch B, Fisher BM, Hartwig A. Single nucleotide polymorphisms in DNA repair genes and putative cancer risk. *Arch Toxicol.* 2016;90(10):2369-88. doi: 10.1007/s00204-016-1771-2
20. Zhao L, Liu H, Luo S, Moorman PG, Walsh KM, Li W, et al. Associations between genetic variants of KIF5B, FMN1, and MGAT3 in the cadherin pathway and pancreatic cancer risk. *Cancer Med.* 2020 Oct;9(9):9629-31. doi: 10.1002/cam4.3603

Submetido em: 30/11/2022

Aceito em: 01/12/2022

Anexo

Tabela Suplementar- Descrição dos polimorfismos em FMN1 na população estudada.

SNP (FMN1)	A1/A2	FUNÇÃO	HWE	RDB	MAF	SNP(FMN1)	A1/A2	FUNÇÃO	HWE	RDB	MAF
rs3817591	A/G	3PUTR	1	5	0.3643	rs4611425	G/A	intron	0.6439	5	0.3702
rs16958561	G/A	3PUTR	0.8235	5	0.1415	rs78922678	G/A	intron	1	7	0.02559
rs28616589	A/C	3PUTR	1	5	0.0745	rs57308278	G/A	intron	1	5	0.01967
rs1258726	G/A	3PUTR	0.4683	4	0.3478	rs2923051	A/C	intron	1	7	0.04113
rs183276678	C/G	UTRvariant3	1	4	0.01463	rs16962231	A/T	intron	0.2277	4	0.07091
rs16958627	C/G	UTRvariant3	0.2796	5	0.04982	rs141746866	A/G	intron	1	5	0.008684
rs3743106	A/C	3PUTR	0.8263	5	0.4589	rs150962800	A/G	SG	1	5	0.006856
rs28414020	G/A	3PUTR	0.7423	6	0.4593	rs117804335	A/G	MS	0.2742	5	0.03702
rs28728267	G/C	3PUTR	0.7423	7	0.4593	rs61740943	A/G	MS/ CS	1	4	0.008684
rs74011954	A/G	3PUTR	0.6972	7	0.1705	rs61732708	A/G	MS	1	5	0.02514
rs28696324	G/A	3PUTR	0.8261	6	0.4607	rs201595699	G/A	MS/SY	1	5	0.04346
rs1258732	A/G	3PUTR	0.5507	5	0.1654	rs575096486	A/G	MS/ CS	1	5	0.03199
rs2037844	A/G	3PUTR	0.8355	3a	0.1408	rs375889311	A/G	MS/CS	1	5	0.001828
rs114851360	A/G	3PUTR	1	2b	0.002742	rs7168080	G/A	intron	0.6152	4	0.2134
rs137897341	A/C	intron	1	7	0.007313	rs8034555	G/A	intron	0.6517	5	0.3967
rs72717632	G/A	intron	1	5	0.02294	rs143278473	A/G	intron	1	7	0.01097
rs12594522	G/A	intron	1	7	0.007313	rs41394546	G/A	intron	1	6	0.04296
rs896507	C/A	intron	0.5418	6	0.3519	rs79804251	C/G	intron	0.05839	7	0.05256
rs74011959	G/A	intron	0.7085	3a	0.16	rs78586447	G/A	intron	0.108	4	0.06993
rs116122520	G/A	intron	0.07932	5	0.01691	rs74942810	G/A	intron	1	7	0.003199
rs2077680	A/G	intron	1	5	0.4936	rs12899690	A/G	intron	0.2513	7	0.03793
rs56903772	C/A	intron	1	6	0.02057	rs78860610	A/G	intron	0.2974	6	0.03702
rs78584113	G/C	intron	1	5	0.02468	rs28552593	G/A	intron	0.3239	3a	0.06673
rs76604080	A/G	intron	1	6	0.03565	rs73372983	C/G	intron	0.1179	7	0.1218
rs74011972	A/G	intron	0.7111	5	0.08684	rs74012427	C/G	intron	1	5	0.01691
rs17816375	G/A	intron	0.6522	5	0.2285	rs56703510	G/A	intron	0.3117	3a	0.1956

Caracterização de polimorfismos genéticos
nos genes SEPT7 E FMN1

SNP (FMN1)	A1/A2	FUNÇÃO	HWE	RDB	MAF	SNP(FMN1)	A1/A2	FUNÇÃO	HWE	RDB	MAF
rs58590974	A/G	intron	0.09356	6	0.1368	rs2597094	G/A	intron	0.9116	7	0.4177
rs79195604	A/G	intron	0.2377	2b	0.04982	rs343929	A/G	intron	0.5735	5	0.186
rs12916120	A/T	intron	0.6785	5	0.06993	rs4780060	A/T	intron	1	6	0.09918
rs6494683	A/G	intron	0.7997	5	0.3291	rs17229020	G/A	intron	1	3a	0.02285
rs1258755	A/G	intron	0.2576	7	0.1897	rs28522303	C/A	intron	0.4187	7	0.2674
rs74201093	A/G	intron	1	7	0.02976	rs1871362	G/A	intron	0.3468	5	0.3734
rs11634255	G/A	intron	0.1118	3a	0.3318	rs115566711	G/A	intron	1	3a	0.0425
rs16958934	G/A	intron	1	5	0.005484	rs17816633	A/G	intron	1	4	0.2377
rs74011985	C/A	intron	0.5282	2b	0.159	rs17229048	A/G	intron	0.05251	4	0.01554
rs140913782	A/G	intron	1	5	0.01325	rs12591390	A/G	intron	0.7922	4	0.1106
rs2600530	C/A	intron	1	6	0.03065	rs74345097	G/A	intron	0.7187	6	0.08059
rs7162695	G/A	intron	0.3951	4	0.1833	rs10519772	A/G	intron	0.2619	6	0.3135
rs77339637	D/I	intron		5	0.01782	rs11632993	G/A	intron	0.1953	7	0.197
rs34696684	G/A	intron	0.7803	4	0.107	rs345827	G/A	intron	0.06494	6	0.4666
rs12593223	A/G	intron	1	7	0.1577	rs72719368	G/A	intron	0.2277	6	0.07633
rs16959022	A/G	intron	1	7	0.03336	rs113153598	T/A	intron	1	4	0.0398
rs12148180	G/A	intron	0.7367	5	0.4292	rs115102231	G/A	intron	1	3a	0.04525
rs6494692	C/A	intron	0.4363	2b	0.1603	rs11637841	C/G	intron	1	3a	0.04296
rs9806641	A/C	intron	1	5	0.2089	rs71462836	A/G	intron	0.7744	3a	0.09826
rs147769257	G/A	intron	1	5	0.000457	rs12911519	A/G	intron	1	4	0.03154
rs146936281	G/A	MS	1	5	0.02102	rs345830	C/A	intron	0.2901	3a	0.1211
rs72717664	A/T	intron	0.2291	5	0.1821	rs35558055	T/A	intron	0.2274	6	0.0932
rs144999366	G/A	intron	1	5	0.01371	rs16963356	A/C	intron	1	5	0.01463
rs13329491	G/C	intron	0.6478	7	0.1575	rs74013222	G/A	intron	0.1468	2b	0.0192
rs6494699	A/G	intron	0.8333	5	0.1559	rs4779600	G/A	intron	0.1943	3a	0.1647
rs17816399	A/G	intron	1	7	0.02925	rs345850	A/C	intron	0.3206	4	0.4013
rs7178265	G/A	intron	0.5962	5	0.1335	rs12595089	G/A	intron	0.196	5	0.2185
rs16959110	A/C	intron	0.3151	4	0.4232	rs78297804	A/G	intron	1	5	0.02559
rs17228808	G/A	intron	1	5	0.0521	rs180389	G/A	intron	0.0968	5	0.457
rs921510	A/C	intron	0.7211	4	0.2038	rs34039892	A/G	intron	1	2a	0.04899
rs79219273	A/C	intron	0.5599	4	0.0521	rs184694	G/A	intron	0.235	5	0.1399
rs12101843	G/A	intron	0.1288	3a	0.3661	rs144561628	A/G	intron	1	7	0.01051
rs4472803	A/C	intron	5	1	0.02285	rs73374878	A/C	intron	0.2767	7	0.07952
rs79035670	G/A	intron	0.06529	4	0.01554	rs116336542	T/A	intron	0.04654	6	0.4584
rs58150791	G/A	intron	0.3016	5	0.07724	rs113429072	G/A	intron	1	5	0.016
rs116488084	A/G	intron	1	3a	0.02057	rs150181937	T/A	intron	1	5	0.01693
rs79485306	G/C	intron	1	5	0.001371	rs1869663	A/G	intron	0.1257	4	0.197
rs75369673	A/G	intron	1	4	0.0128	rs343897	C/A	intron	1	6	0.009141
rs1258784	G/A	intron	0.251	5	0.2301	rs78669130	A/G	intron	1	5	0.01567
rs34605297	A/G	intron	0.1949	5	0.2303	rs8029680	G/C	intron	1	6	0.04342
rs78098158	A/T	intron	0.3089	6	0.2193	rs345747	G/A	intron	0.6112	6	0.292
rs8034124	A/G	intron	0.7605	4	0.1065	rs115909026	C/A	intron	1	6	0.01463
rs8032931	G/A	intron	0.3822	4	0.4625	rs345749	A/G	intron	0.7439	5	0.446
rs74011870	A/G	intron	1	5	0.04342	rs11854308	G/A	intron	0.04604	7	0.2994
rs72717688	G/A	intron	1	5	0.003199	rs7171503	A/G	intron	1	7	0.01463
rs4780050	G/A	intron	1	7	0.1065	rs2306277	G/A	MS	0.6582	2b	0.0458
rs10519758	G/A	intron	0.7994	7	0.2882	rs201555719	A/C	MS/CS/GDT /intron	1	5	0.003656
rs11638794	A/C	intron	0.736	3a	0.09095	rs116732950	A/G	MS /intron / GDT/CS	1	4	0.009598
rs77841413	A/G	intron	0.533	5	0.1062	rs199944520	A/G	MS/ CS	1	4	0.000457
rs7182810	A/G	intron	0.2883	4	0.2473	rs201223839	G/A	MS/ CS	1	5	0.001371
rs112703337	G/A	intron	1	4	0.01234	rs867544067	G/A	MS/ CS	1	4	0.001371
rs28600268	G/A	intron	0.3017	4	0.2354	rs200347139	A/G	MS/CS	0.05336	3a	0.2555
rs34330936	C/A	intron	0.3017	4	0.1348	rs138694930	G/A	MS/CS	1	4	0.000457
rs4780053	G/A	intron	0.822	5	0.4031	rs11858145	A/G	MS/CS	1	4	0.0009141
rs12438573	T/A	intron	1	6	0.08135	rs200442815	C/A	MS/CS	1	4	0.3912
rs60003861	C/A	intron	1	6	0.06542	rs112533728	A/G	MS/CS	1	4	0.002742
rs12595789	G/A	intron	1	5	0.41	rs796529816	A/G	MS/ CS	1	4	0.01234
rs1562930	G/A	intron	0.9127	5	0.4653	rs141655944	A/G	MS/CS/ SG	0.09455	4	0.16
rs551704	G/C	intron	0.3143	5	0.1549	rs202063843	C/G	MS/ CS	1	3a	0.00457
rs580115	A/G	intron	0.2774	5	0.3501	rs370292270	A/G	GUT / GDT/intron	1	2b	0.002742
rs62001320	G/A	intron	0.2283	5	0.3496	rs376811751	A/T	intron	1	4	0.06587

SNP (FMN1)	A1/A2	FUNÇÃO	HWE	RDB	MAF	SNP(FMN1)	A1/A2	FUNÇÃO	HWE	RDB	MAF
rs538535	A/C	GDT	0.2283	5	0.3496	rs17235575	G/A	intron	1	4	0.03892
rs73370833	A/T	GDT	1	6	0.02879	rs189244045	G/A	GUT/GDT/intron	1	6	0.009598
rs75597392	A/G	intron	1	6	0.02011	rs567169988	A/T	GUT/GDT/intron	1	6	0.1426
rs347931	A/G	intron	0.3666	7	0.2399	rs7179866	A/G	intron	0.7831	5	0.1165
rs7162186	A/G	intron	1	7	0.1819	rs72721471	G/A	intron	1	5	0.1195
rs143167329	A/G	intron	1	7	0.01097	rs113734000	C/A	intron	1	3a	0.08127
rs373390970	A/C	intron	0.1109	7	0.01874	rs61999991	G/A	intron	1	3a	0.01965
rs347927	C/G	intron	0.3945	6	0.255	rs74008214	G/A	intron	1	3a	0.01325
rs75133971	G/A	intron	0.229	5	0.02651	rs62000399	A/G	MS	1	5	0.02011
rs347925	G/A	intron	0.1495	4	0.1321	rs188149274	A/G	MS	1	5	0.003199
rs114547654	A/C	intron	1	4	0.0192	rs345800	G/A	intron	0.246	1f	0.2834
rs76062815	C/A	intron	1	7	0.02102	rs76018800	C/A	GUT/GDT/intron	0.2384	3a	0.1297
rs116484456	A/G	intron	0.614	5	0.05855	rs10519789	A/G	intron	0.1669	5	0.1298
rs115396899	A/G	intron	1	6	0.009141	rs16964872	A/G	intron	0.7087	4	0.09369
rs73370857	A/G	intron	1	5	0.05347	rs16964934	G/A	intron	0.5828	4	0.09872
rs11637250	C/A	intron	1	5	0.1097	rs345776	A/G	intron	0.7849	7	0.287
rs16960847	G/A	intron	1	5	0.08729	rs76119207	A/G	intron	1	5	0.008684
rs66919620	C/G	intron	1	5	0.08966	rs141883130	C/G	intron	1	5	0.01737
rs66965190	A/G	intron	0.7408	4	0.2098	rs72721480	G/A	intron	1	6	0.03748
rs28508587	A/G	intron	0.3253	2b	0.05947	rs12900907	A/G	intron	0.6272	3a	0.06581
rs74576567	A/G	intron	1	2b	0.02422	rs79063814	G/C	intron	0.3801	5	0.0553
rs3829481	A/G	intron	1	5	0.04479	rs201992092	A/G	intron	1	6	0.01967
rs139446870	A/G	MS/CS	1	7	0.001828	rs78093336	A/C	intron	1	6	0.0521
rs10519765	A/G	intron	0.7958	7	0.3227	rs150244920	A/C	intron	1	4	0.006422
rs12904870	A/G	intron	1	5	0.4602	rs16965084	A/G	intron	0.1657	3a	0.1851
rs79009592	G/A	intron	1	5	0.03394	rs345760	A/G	intron	1	4	0.08455
rs35705260	G/A	intron	1	5	0.005484	rs8040873	A/G	intron	0.6756	3a	0.1677
rs68110693	T/A	intron	0.9093	5	0.4029	rs7171689	A/G	intron	0.2742	6	0.02468
rs79452571	T/A	intron	1	5	0.05941	rs2468762	G/A	intron	1	7	0.02752
rs17816555	A/G	intron	0.5361	6	0.2313	rs116980703	G/C	intron	1	6	0.01371
rs79159823	A/C	intron	0.1629	5	0.04904	rs2444955	A/C	intron	0.8274	5	0.4534
rs59788006	C/A	intron	0.09751	6	0.05952	rs76574973	A/T	intron	0.2974	5	0.03016
rs115989437	G/A	intron	1	6	0.01371	rs1454985	G/A	intron	0.307	5	0.3038
rs8023996	C/A	intron	0.1109	7	0.01828	rs12907653	A/G	intron	1	5	0.01645
rs138185724	A/G	intron	1	5	0.001371	rs116407184	A/G	intron	1	5	0.02523
rs151173373	C/A	intron	1	6	0.001371	rs2468735	T/A	intron	0.7549	6	0.09424
rs11072074	A/G	intron	0.2423	7	0.1394	rs72344095	G/A	Intron/GUT/GDT	0.4366	4	0.1888
rs12916094	A/C	intron	0.6527	7	0.4218	rs59336673	G/A	intron	1	4	0.3323
rs75293659	G/A	intron	1	4	0.02013	rs75683573	A/G	intron	0.4899	4	0.04068
rs41473744	A/G	intron	1	5	0.05484	rs3082368	A/G	GDT/intron/GUT	0.3083	4	0.3021
rs118091005	G/A	intron	1	6	0.02011	rs2045189	G/A	intron	0.01255	5	0.1988
rs116050421	A/G	intron	1	7	0.03793	rs11630560	G/A	intron	0.1026	6	0.04159
rs114493610	A/G	intron	0.05251	5	0.01188	rs8023846	A/G	intron	1	3a	0.3314
rs899465	G/A	intron	1	5	0.03702	rs2444962	A/G	intron	0.6217	5	0.07038
rs28652633	C/A	intron	0.7831	4	0.1316	rs74799471	C/A	intron	1	5	0.003199
rs76570962	A/G	intron	0.0975	5	0.1161	rs34922363	A/G	intron	0.4899	5	0.04845
rs79170730	C/G	intron	0.6337	3a	0.06627	rs35836585	A/G	intron	1	4	0.06764
rs28409161	A/G	intron	1	6	0.03291	rs11629580	A/G	intron	0.2992	6	0.3775
rs117031145	C/A	intron	0.1661	7	0.02468	rs7164676	A/G	intron	0.4137	4	0.3693
rs200354886	G/A	intron	0.03987	5	0.1379	rs7164682	G/C	intron	0.3531	4	0.3743
rs11637012	G/A	intron	0.2774	6	0.3376	rs2468747	A/C	intron	0.7734	2b	0.2342
rs199592529	A/G	MS	1	7	0.006399	rs2444967	A/G	intron	0.7042	4	0.3266
rs114943683	A/G	MS	0.7644	5	0.09324	rs2444971	T/A	intron	0.7073	4	0.07411
rs567138390	A/G	MS	1	5	0.002285	rs7162655	G/A	intron	0.585	5	0.1833
rs192749688	G/A	MS	1	5	0.01051	rs7168711	G/A	intron	1	7	0.01464
rs61744870	G/A	MS	1	5	0.006856	rs2468756	A/C	intron	0.9131	5	0.4849
rs1399078	C/A	MS	0.2779	2b	0.1568	rs6494897	G/A	intron	0.8984	4	0.3067
rs16965807	G/A	MS	1	4	0.01645	rs11072264	T/A	3PUTR/intron/5PUTR/GUT	1	2b	0.03839
rs181717771	A/G	intron	1	4	0.006856	rs71462850	G/A	intron	0.6217	3a	0.06718
rs79672370	G/A	intron	1	6	0.001833	rs73380694	G/A	MS	1	4	0.02879
rs4350544	G/A	intron	0.5553	5	0.1066	rs375705020	A/G	MS	1	5	0.002285

Caracterização de polimorfismos genéticos
nos genes SEPT7 E FMN1

SNP (FMN1)	A1/A2	FUNÇÃO	HWE	RDB	MAF	SNP(FMN1)	A1/A2	FUNÇÃO	HWE	RDB	MAF
rs113643349	A/G	intron	1	5	0.05484	rs369715846	C/A	MS	1	5	0.004113
rs74008222	G/A	intron	1	6	0.008684	rs61123978	A/C	intron	0.1353	6	0.1371
rs7173247	A/G	intron	0.5852	6	0.4689	rs17235812	G/C	intron	0.4659	5	0.04026
rs10519799	A/G	intron	0.6721	5	0.1495	rs78032338	A/G	intron	1	6	0.006399
rs7162862	A/G	intron	0.3666	7	0.234	rs17235819	C/A	intron	0.3968	4	0.1444
rs77047164	G/A	intron	1	3a	0.01782	rs11072312	G/A	Intron	0.6024	4	0.117
rs386782770	A/G	GUT/intron	1	7	0.009598	rs76343033	A/G	Intron	1	4	0.01874
rs74633597	A/C	intron	1	5	0.03291	rs1567848	A/C	intron	0.8775	5	0.2016
rs8037033	C/A	intron	1	5	0.3159	rs138918819	C/A	Intron	1	6	0.01418
rs8028696	A/G	intron	0.6676	7	0.1508	rs150344155	A/G	Intron	1	7	0.01782
rs202164196	C/G	intron	0.7622	7	0.2283	rs7183344	G/A	5PUTR	0.6681	4	0.06901
rs56871166	A/G	intron	1	5	0.08592	rs16966391	A/G	intron	0.7413	5	0.2317
rs2468747	A/C	intron	0.7734	2b	0.2342	rs75043673	A/C	intron	1	5	0.02239
rs115133333	A/G	intron	1	7	0.02239	rs201555719	A/C	missense	1	5	0.003656

Nota: Polimorfismo (SNP), menor alelo/alelo ancestral (A1/A2), Função [genic downstream transcript variant (GDT)/ genic upstream transcript variant (GUT)/ missense coding sequence (missense CS)/ Missense (MS)/ Coding sequence (CS) /3-prime-UTR (3PUTR)/ 5-prime-UTR (5PUTR)/ STOP-GAINED (SG)/SYNOUNIMOUS (SY)], RegulomeDb (RDB) pontuação, equilíbrio de Hardy-Weinberg (HWE), frequência de menor alelo (MAF), 3-prime-UTR (3PUTR), stop gained (SG), synonymous (SY).