

RECYT

Year 26 / N° 40 Supplement N° 1 / 2024 / 22–23

# Structural Bioinformatics as a Complementary Tool for the Diagnosis and Treatment of Genetic-Based Diseases

## La Bioinformática Estructural como Herramienta Complementaria para el Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades de base Genética

Carlos P. Modenutti<sup>1,\*</sup>; Marcelo D. Gamarra<sup>2</sup>

1- Laboratorio de Biofísicoquímica y Bioinformática Estructural de Proteínas, División de Glicoinformática (IQUIBICEN – FCEN – UBA – CONICET). Buenos Aires, Argentina.

2- Instituto de Genética Humana de Misiones (IGeHM). Área de Bioinformática, Parque de la Salud de la Provincia de Misiones. Misiones, Argentina.

\* E-mail: cpmode@gmail.com

Received: 17/10/2023; Accepted: 10/11/2023

### Abstract

Personalized medicine, based on individual genetics, has advanced thanks to our understanding of the human genome and the exponential growth of recent biological data. Currently, treatments can be tailored to patients, improving precision in healthcare. In this regard, bioinformatics is essential for converting biological data into useful information, developing strategies to analyze large-scale data. Structural bioinformatics focuses on the three-dimensional analysis of biomolecules to facilitate the understanding of their biological function. This approach allows evaluating the impact of genetic variants and predicting responses to treatments, leading to more precise therapies (precision medicine). To illustrate the utility of these disciplines, let's consider a case reported in 2021 by Martin M. and collaborators. In this study, a patient was diagnosed with congenital hypothyroidism after validating a new mechanism mediated by the SLC5A5 gene, which encodes the membrane transporter protein (NIS). Initially, although the patient had mild symptoms, molecular analyses only detected the G561E variant in NIS. At that time, the cause of the disease could not be identified because the variant was not recorded in any database, and sequence-based predictors categorized it as benign. Martin et al. found that the variant was near the interaction domain with kinesins KLC2 and that it was affected by increased stability in alpha helices formed by the mutant, resulting in a lack of activity. This mechanism was experimentally validated. In 2018, Radusky and collaborators developed VarQ, a web server that analyzes genetic variants from a structural perspective. VarQ explains how a specific variant can contribute to a disease by evaluating structural parameters such as Gibbs free energy ( $\Delta\Delta G$ ), protein-protein interactions, modifications in the three-dimensional structure, and aggregation capacity, among others. Although structural parameters can attribute some pathogenicity to the variant, VarQ did not include the mechanism described by Martin M. and collaborators at that time, and there was no three-dimensional structure available for the human NIS protein on the server. For this reason, we created several models of NIS and calculated the same parameters as VarQ. The results showed that the secondary structure remained unchanged, and the  $\Delta\Delta G$  values were negative, consistent with the findings of Martin M. and collaborators. Although this condition was not implemented in the VarQ algorithm, the information proved useful for classifying the variant. This study exemplifies how bioinformatics can be useful even when mutations have not been previously documented, highlighting its importance in modern medicine. Bioinformatics and structural analysis emerge as fundamental tools for providing precise answers and guiding clinical decisions.

Keywords: Personalized Medicine, Genetic Variants, VarQ.

### Resumen

La medicina personalizada, basada en la genética individual, ha avanzado gracias a la comprensión del genoma humano y al crecimiento exponencial de los datos biológicos recientes. Actualmente, los tratamientos pueden adaptarse a los pacientes, mejorando la precisión en la atención médica. En este sentido, la bioinformática es

esencial para convertir los datos biológicos en información útil, desarrollando estrategias para analizar datos a gran escala. La bioinformática estructural se enfoca en el análisis tridimensional de biomoléculas para facilitar la comprensión de su función biológica. Este enfoque permite evaluar el impacto de las variantes genéticas y predecir respuestas a tratamientos, lo que conduce a terapias más precisas (medicina de precisión). Para ilustrar la utilidad de estas disciplinas, consideremos un caso reportado en 2021 por Martin M. y colaboradores. En este estudio, un paciente fue diagnosticado con hipotiroidismo congénito después de validar un nuevo mecanismo mediado por el gen *SLC5A5*, que codifica la proteína transportadora de membrana (NIS). Al principio, aunque el paciente tenía síntomas leves, los análisis moleculares sólo detectaron la variante G561E en NIS. En ese momento, no se pudo identificar la causa de la enfermedad debido a que la variante no estaba registrada en ninguna base de datos y los predictores basados en secuencia la catalogaban como benigna. Martin et al. encontraron que la variante estaba cerca del dominio de interacción con las kinesinas *KLC2*, y que esta se veía afectada por una mayor estabilidad en hélices alfa formadas por la mutante, lo que resultaba en la falta de actividad. Este mecanismo se validó experimentalmente. En 2018, Radusky y colaboradores desarrollaron VarQ, un servidor web que analiza variantes genéticas desde una perspectiva estructural. VarQ explica cómo una variante específica puede contribuir a una enfermedad, evaluando parámetros estructurales como la energía libre de Gibbs ( $\Delta\Delta G$ ), las interacciones proteína-proteína, modificaciones en la estructura tridimensional y la capacidad de agregación, entre otros. Aunque los parámetros estructurales permiten atribuir cierta patogenicidad a la variante, VarQ no incluía el mecanismo descrito por Martin M. y colaboradores en ese momento, por lo que no se pudo catalogar la variante como patogénica. Además, no había una estructura tridimensional disponible para la proteína NIS humana en el servidor. Por esta razón, creamos varios modelos de NIS y calculamos los mismos parámetros que VarQ. Los resultados mostraron que la estructura secundaria permanecía sin cambios y que los valores de  $\Delta\Delta G$  eran negativos, concordando con los hallazgos de Martin M. y colaboradores. Aunque esta condición no estaba implementada en el algoritmo de VarQ, la información resultó útil para clasificar la variante. Este estudio ejemplifica cómo la bioinformática puede ser útil incluso cuando las mutaciones no se han documentado previamente, resaltando su importancia en la medicina moderna. La bioinformática y el análisis estructural emergen como herramientas fundamentales para proporcionar respuestas precisas y guiar decisiones clínicas.

Palabras clave: Medicina Personalizada, Variantes Genéticas, VarQ.