

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة أبو بكر بلقايد – تلمسان

Université ABOUBEKR BELKAID – TLEMCEM

كلية علوم الطبيعة والحياة، وعلوم الأرض والكون

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, et Sciences de la Terre et de l'Univers

Département de biologie



MÉMOIRE

Présenté par

Snouci Meriem Radia et Zouaimia Nahla Ibtissam

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER

En immunologie

Thème

Analyse *in silico* des nsSNP à conséquence fonctionnelles sur le TGF- β dans le cancer colorectal

Soutenu le 29 juin 2022, devant le jury composé de :

Président	Brahami Nabila	M.C.A	Université Tlemcen
Encadrant	Hadjidj Zeyneb	M.C.B	Université Tlemcen
Examineur	Hadj Merabet Djahida	M.C.B	Université Tlemcen

Année universitaire 2021/2022

Résumé :

Le cancer colorectal (CCR) est un des cancers les plus répandus dans le monde. La signalisation du facteur de croissance transformant-bêta (TGF- β) est l'une des voies cellulaires importante dans le contexte de l'inflammation et de la tumorigenèse en modulant la croissance, la différenciation, l'apoptose et l'homéostasie des cellules. L'objectif de cette étude était de prédire les nsSNP délétères dans les gènes TGFBR2 et SMAD7 par le biais d'une analyse *in silico*.

L'analyse *in silico* des nsSNP a été réalisée à l'aide des outils bio-informatiques accessibles en ligne. Nous avons analysé 287 nsSNP dans le gène TGFBR2 et 282 nsSNP dans le gène SMAD7 pour déterminer leurs effets sur ces protéines.

Ce travail nous a permis de sélectionner 13 nsSNP à haut risque pour le gène TGFBR2 et 12 à haut risque pour le gène SMAD7.

Mots clés: CCR, TGF- β , TGFBR2, SMAD7 nsSNP, analyse *in silico*.

Abstract:

Colorectal cancer (CRC) is one of the most common cancers worldwide. Transforming growth factor-beta (TGF- β) signaling is one of the important cellular pathways in the context of inflammation and tumorigenesis by modulating cell growth, differentiation, apoptosis and homeostasis. The objective of this study was to predict deleterious nsSNPs in the TGFBR2 and SMAD7 genes through *in silico* analysis.

In silico, analysis of nsSNPs was performed using online accessible bioinformatics tools. We analyzed 287 nsSNPs in the TGFBR2 gene and 282 nsSNPs in the SMAD7 gene for their effects on these proteins.

This work allowed us to select 13 high-risk nsSNPs for the TGFBR2 gene and 12 high-risk ones for the SMAD7 gene.

Keywords: CRC, TGF- β , TGFBR2, SMAD7 nsSNP, *in silico* analysis.

ملخص

يعد سرطان القولون والمستقيم (CRC) أحد أكثر أنواع السرطان شيوعًا في جميع أنحاء العالم. يعد تحويل إشارات عامل النمو بيتا ($TGF-\beta$) أحد المسارات الخلوية المهمة في سياق الالتهاب وتكوين الأورام عن طريق تعديل نمو الخلايا والتمايز والاستماتة والتوازن. كان الهدف من هذه الدراسة هو التنبؤ بـ nsSNPs الضار في جينات $TGFBR2$ و $SMAD7$ من خلال تحليل السيليكو.

في *silico* ، تم إجراء تحليل nsSNPs باستخدام أدوات المعلوماتية الحيوية التي يمكن الوصول إليها عبر الإنترنت. قمنا بتحليل 287 nsSNPs في جين $TGFBR2$ و 282 nsSNPs في جين $SMAD7$ لتأثيرها على هذه البروتينات.

سمح لنا هذا العمل باختيار 13 nsSNPs عالية الخطورة للجين $TGFBR2$ و 12 منها عالية الخطورة لجين $SMAD7$.

الكلمات المفتاحية: CRC ، $TGF-\beta$ ، $TGFBR2$ ، $SMAD7$ nsSNP ، *in silico* analysis.

Remerciements

Tout d'abord nous remercions Dieu qui nous a donné la possibilité de mener à bien ce travail.

Chère Docteur Hadjidj Zeyneb, nous tenons à vous remercier d'avoir accepté de travailler avec nous pour mener à bien notre mémoire de la meilleure façon, merci pour votre soutien et votre compréhension, nous avons grandement profité de votre expérience dans ce domaine et de vos conseils constants. Merci infiniment.

Nous remercions ensuite l'ensemble des membres de jury, qui nous ont fait l'honneur d'étudier avec attention notre travail.

Nous remercions Docteur Brahami Nabila notre enseignante depuis plusieurs années, vous nous avez beaucoup donné et nous avons beaucoup appris de vous.

Nous remercions aussi Docteur Hadj Merabet Djahida d'avoir accepté d'examiner notre mémoire de fin d'étude.

On tient également à remercier Professeur Laribi Mourad et l'ensemble de l'équipe du laboratoire de recherches de BJO.MO.LJM pour leur accueil et leur disponibilité.

Et enfin, nous remercions tous les professeurs du Master d'Immunologie d'avoir été à nos côtés tout au long de la période d'étude et de nous avoir apporté tout leur soutien et leurs conseils.

Merci beaucoup.

Dédicaces

Je dédie ce travail

A mon cher père qui m'a toujours encouragé et soutenu financièrement et moralement tout au long de mes études, ce travail est un tout petit cadeau en plus de ce que tu m'as donné. Que dieu te protège pour moi et te garde toujours au-dessus de ma tête.

A ma chère maman, qui m'a toujours soutenu dans mon parcours académique et qui a toujours été fière de moi, je te remercie du fond de mon cœur pour tous tes conseils et tes aides, si aujourd'hui j'accomplis ce travail le mérite en revient à vos prières pour moi. Que dieu te garde pour moi.

A mon cher frère, pour m'avoir toujours soutenu et qui a toujours été à mes côtés.

A ma petite sœur qui a toujours été à mes côtés pour me soutenir.

A ma chère cousine Sana, je te remercie énormément pour tes conseils de m'avoir soutenu tout au long de mon parcours universitaires.

A ma chère binôme, Nahla, qui a toujours été à mes côtés, elle a travaillé dur avec moi et m'a toujours soutenu moralement.

Merci beaucoup.

Je veux dédier ce travail

À mes parents qui m'ont toujours soutenu dans tous mes rêves, et plus particulièrement à ma mère, celle qui a été là pour moi à chaque instant et qui a essayé de me guider pour atteindre mes objectifs.

À ma grande sœur qui a toujours été là pour me soutenir et me conseiller.

À mon beau-frère qui a cru en moi.

À mes petits neveux qui ont égayé mes moments difficiles et m'ont toujours donné de l'espoir et de la joie.

Je veux également dédier ce travail à mes chères copines qui m'ont toujours encouragé.

à mes collègues Amel et Hayet vous avez toujours été à nos côtés tout au long de notre préparation de ce travail, nous avons bénéficié l'un de l'autre, vous nous avez toujours apporté un soutien moral et beaucoup de conseils.

À ma chère binôme, Meriem, mon bras droite, celle qui m'a accompagné sur le chemin de master, étape par étape, et qui a toujours travaillé dur avec moi, aussi pour son soutien moral et sa patience et sa compréhension.

Merci Beaucoup.

LISTES D'ABREVIATIONS

AcM : Anticorps monoclonaux.

ADN : Acide désoxyribonucléique

AKT : protein kinase B

APC : Polypose adénomateuse colique.

BRAF : V-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1

CCR : Cancer colorectal

CTL : Lymphocytes T cytotoxique

DbSNP : Base des données des polymorphismes nucléotidique simple

5-FU: L'antimetabolite 5 fluorouracil

GDP: Guanosine diphosphate

GTP: Guanosine triphosphate

IDA : Anémie ferriprive

JNK : Jun N-terminal kinase KIR : Inhibiteurs de la fonction de tueur.

KRAS: Kristen rat sarcoma virale oncogene.

MAPK: Mitogen-activated protein kinases.

MII : Maladies inflammatoire de l'intestin.

MSI : Instabilité des microsatellites.

NK: Natural killer cell.

NKG2D: Natural Killer Group 2D.

nsSNP : Non synonyme polymorphisme nucléotidique simple.

P53: Protéine 53.

PI3K: Phosphoinositide 3-kinases.

PIK3CA: Phosphatidylinositol-4, 5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha.

PSS : Polypes denteles sessiles TaTME : L'excision totale transanale du mésorectum.

SMAD: Small mothers against decapentaplegic.

SNP : Polymorphisme nucléotidique simple

sSNP : Synonyme polymorphisme nucléotidique simple.

TCD4 : Lymphocyte T cluster de différenciation 4.

TCD8 : Lymphocyte T cluster de différenciation 8.

TDM : La tomodensitométrie.

TGF- β : Facteur de croissance transformant beta.

TGFBR2 : Facteur de croissance transformant beta récepteur 2.

TP53 : Tumeur protéine 53.

T-reg : T régulateur.

VAT : Tissu adipeux viscéral.

LISTE DES FIGURES

Figure 1.1 : Estimation en pourcentage du taux du cancer colorectal à travers les différentes régions du monde ; sexe masculin.

Figure 1.2 : Estimation en pourcentage du taux du cancer colorectal à travers les différentes régions du monde ; sexe féminin.

Figure 1.3 : Développement du CCR et les méthodes de dépistage.

Figure 1.4 : Mutation génétique et progression du cancer colorectal.

Figure 1.5 : Voie de signalisation RAS/RAF/MAPK dans le CCR.

Figure 1.6 : Voie de signalisation de PIK3 dans le CCR.

Figure 1.7 : Voie de signalisation Wnt/ β -Caténine.

Figure 1.8 : Voie de signalisation SMAD impliqué dans le CCR.

Figure 1.9 : Voie de signalisation TGF- β .

Figure 2.1 : Représentation schématique de la méthodologie.

Figure 2.2 : Base de données dbSNP.

Figure 2.3 : Base de données UniProt.

Figure 2.4: Polymorphism Phenotyping v2 (PolyPhen-2).

Figure 2.5: Sorting Intolerant From Tolerant (SIFT).

Figure 2.6: Protein variation effect analyzer (PROVEAN).

Figure 2.7: Protein analysis through evolutionary relationship-codingSNP (PANTHER cSNP).

Figure 2.8 : SNAP-2.

Figure 2.9 : Base de données InterPro.

Figure 2.10 : PMut.

Figure 2.11 : I-Mutant3.0.

Figure 2.12 : Serveur web ConSurf.

Figure 3.1 : distribution des nsSNPs dans le gène TGFBR2 basée sur les effets estimés prédits par cinq outils fonctionnels.

Figure 3.2 : distribution des nsSNPs dans le gène SMAD7 basée sur les effets estimés prédits par cinq outils fonctionnels.

Figure 3.3 : Conservation évolutive de TGFBR2 produite par ConSurf.

Figure 3.4 : Conservation évolutive de SMAD7 produite par ConSurf.

Figure 3.5 : Distribution des nsSNPs dans le gène TGFBR2 sur la base des effets estimés prédits par divers outils structurels.

Figure 3.6 : Distribution des nsSNPs dans le gène SMAD7 sur la base des effets estimés prédits par divers outils structurels.

Figure 3.7 : Analyse *in silico* des SNP fonctionnelles sur TGFBR2 et SMAD7.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Résultats des nsSNP à haut risques identifiés par cinq méthodes *in silico* pour le TGFBR2.

Tableau 2 : Résultats des nsSNP à haut risques identifiés par cinq méthodes *in silico* pour le SMAD7.

Tableau 3 : identification de divers domaines dans le TGFBR2.

Tableau 4 : identification de divers domaines dans le SMAD7.

Tableau 5 : Prédiction des nsSNP à haut risque dans les protéines TGFBR2 par PMut, I-Mutant 3.0 et ConSurf.

Tableau 6 : Prédiction des nsSNP à haut risque dans les protéines SMAD7 par PMut, I-Mutant 3.0 et ConSurf.

Table des matières

Résumé	ii
Abstract:	iii
ملخص.....	iv
Remerciements	v
Dédicaces	vi
Liste d'abréviations	viii
Liste des figures	x
Liste des tableaux	xii
Introduction	2
I. Revue de la littérature	5
1. Cancer colorectal	5
1.1 Généralités	5
1.2. Facteurs de risque cancer colorectal	6
1.3. Développement du cancer colorectal	7
1.4. Symptômes	8
1.5. Diagnostic	9
1.6. Traitement	9
1.6.1. Chirurgie	10
1.6.2. Radiothérapie	10
1.6.3. Chimiothérapie	10
1.6.4. Immunothérapie	11
1.7. Immunosurveillance du cancer colorectal	11
1.8. Voies de signalisation impliquées dans le cancer colorectal	12
1.8.1. Voie RAS/PAF/MAPK	12
1.8.2. Voie PIK3/AKT	13
1.8.3. Voie Wnt/ β -Caténine	14
1.8.4. Voie P53	14
1.8.5. Voie SMAD	15
2. TGF- β et cancer colorectal	16
2.1. Généralités	16
2.2. Implication du TGF- β dans le cancer colorectal	17
2.3. Immunosurveillance et TGF- β dans le cancer colorectal	17
3. polymorphisme nucléotidique simple	18

3.1. Généralités	18
3.2. Types de polymorphisme nucléotidique simple synonyme	18
3.2.1. Forme synonyme	18
3.2.2. Forme non synonyme	18
3.3. Avantage	19
3.4. Polymorphisme nucléotidique simple dans le cancer colorectal	19
4. Analyse <i>in silico</i> des SNP	19
4.1. Généralité sur analyse <i>in silico</i>	19
4.2. Analyse <i>in silico</i> des SNP	20
II. Matériels et méthodes	22
2.1. Recherche des nsSNPs et des séquences protéiques	22
2.2. Prédiction des nsSNP délétères	23
2.3. L'identification de nsSNP sur les domaines des gènes	27
2.4. Analyse de l'effet des nsSNP sur la stabilité des protéines	28
III. Résultats et interprétation	31
3.1. Identification des nsSNP délétères	31
3.2. Identifications des nsSNP sur les domaines de TGFBR2	34
3.3. Prédiction des impacts fonctionnels des nsSNP	36
3.4. Détermination de la stabilité structurelle de la protéine par I-Mutant3.0	36
3.5. Analyse de la conservation évolutive par ConSurf	37
IV. Discussion	45
V. Conclusion et perspectives.....	48
VI. Bibliographies.....	41
VII. Annexe.....	51

Introduction

INTRODUCTION

Le cancer est une cause majeure de décès dans le monde, c'est un groupe de plus de 100 maladies qui se développent au fil du temps (**Thun et al, 2010**). Le cancer colorectal (CCR) fait partie des cancers les plus fréquents dans le monde, avec une incidence de 1.23 million cas par an (**Ferlay et al, 2008**). Il se situe au 3^{ème} rang des cancers les plus fréquents après le cancer du poumon chez l'homme et le cancer du sein chez la femme, et en 2^{ème} position en termes de mortalité dans le monde. Avec un taux plus élevé chez l'homme par rapport aux femmes (**Scherer et al, 2020**).

La détection du CCR est compliquée à cause de l'absence des symptômes spécifiques. Les symptômes courants du CCR sont généralement liés à diverses autres maladies. Cela permet de retarder le diagnostic de la maladie (**Vega et al, 2015**).

Un diagnostic tardif de la maladie conduit à sa propagation vers des stades avancés, et donc à l'utilisation de méthodes de traitement qui ont souvent des effets secondaires sur le patient (**Fotheringham et al, 2019**).

La voie classique du traitement anti-tumorale est caractérisée par la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie (**Lucie Demontoux, 2018**). L'immunothérapie est une nouvelle alternative dans le traitement du cancer. Elle est utilisée pour traiter les personnes atteintes de CCR et prévenir les rechutes (**Shigeo Koido et al, 2013**).

Le facteur de croissance transformant beta (TGF- β) est une cytokine multifactorielle et essentielle à la survie de la cellule. Il exerce un effet sur la croissance, le développement et l'inflammation de la cellule (**Huang et al, 2016**).

La perturbation du TGF- β joue un rôle majeur dans la pathogénèse du CCR (**Xu et Pasche, 2007**). La progression du CCR implique la perte des protéines de suppresseur de tumeur, dont le facteur TGF- β (**Pellatt et al, 2018**). Cette voie permet la régulation de la prolifération cellulaire et la différenciation (**Xu et Pasche, 2007**).

Un polymorphisme nucléotidique simple (SNP) est le types de mutations génétique le plus fréquent (**Shein et al, 1999**). Les SNP représentent des marqueurs utiles pour le pronostic de la maladie (**Horvat et al, 2016**).

L'identification de SNP est une étape très importante dans la compréhension de la relation entre la variabilité humaine et le risque de CCR (Yao et al, 2014). Cependant, la présence des SNP augmente ou diminue le risque de CCR (Nassiri et al, 2013).

L'analyse *in silico* est une technique que nous utilisons pour la recherche des SNP et leur séquence protéique, et pour accomplir cet objectif les données disponibles dans la base de données dbSNP et les différents logiciels informatique peuvent être utilisés (Dahbi et Mistry, 2014).

L'objectif de cette étude est d'analyser *in silico* SNP dans le TGF- β et prendre en considération leurs conséquences fonctionnelles sur le TGF- β dans le cancer colorectal. Cette étude nous permettra de mieux comprendre l'impact du TGF- β dans le traitement du CCR.

Chapitre I : Revue de la littérature

I. Revue de la littérature

1. Cancer colorectal :

1.1 Généralités :

Le cancer colorectal (CCR) est le 3^{ème} cancer le plus fréquent et la 2^{ème} cause de mortalité dans le monde, il représente 10% de tous les cancers (**Koido et al, 2013**).

On estime que 1361000 personnes reçoivent un diagnostic du CCR, et environ 649000 personnes meurent chaque année (**Rabeneck et al, 2015**).

L'incidence globale des CCR en particulier les cancers du rectum et du colon distal a augmenté chez les personnes de plus de 50ans mais diminué chez les personnes de moins de 50ans (**Karen Simon, 2016**).

Les CCR peuvent être classés selon qu'ils sont sporadiques (70% des cas), héréditaires (5% des cas) et familiaux (25% des cas). Ce cancer commence dans le colon ou le rectum, et peut également être appelé un cancer du côlon et rectum (Figure 1.1 et 1.2) (**Marmol et al, 2017**).

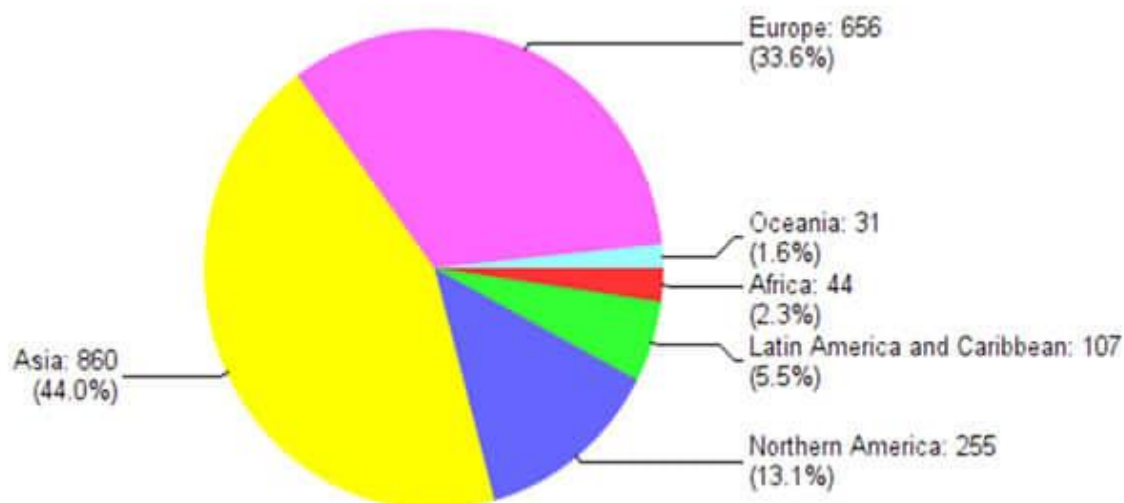


Figure 1.1 : Estimation en pourcentage du taux de cancer colorectal à travers les différentes régions du monde ; sexe masculin (**Globocan 2012**).

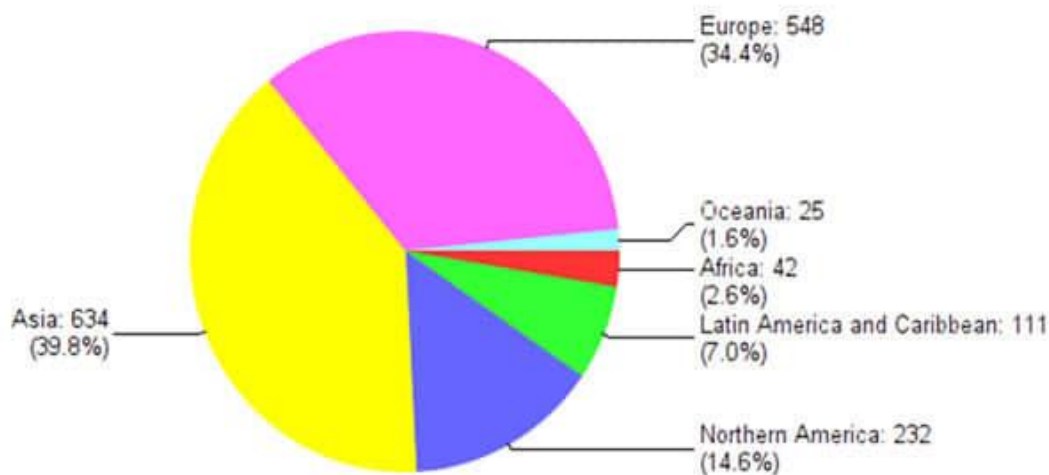


Figure 1.2 : Estimation en pourcentage du taux du cancer colorectal à travers les différentes régions du monde ; sexe féminin (**Globocan 2012**).

En Algérie, le cancer colorectal est classé en 2^{ème} rang parmi les cancers les plus fréquemment diagnostiqués. L'incidence de la mortalité du CCR a progressé de telle sorte que le pays se classe actuellement au 3^{ème} rang en Afrique pour cette variable (**Negrichi et Taleb, 2021**).

1.2. Facteurs de risque cancer colorectal :

La présence du CCR est associée à des facteurs de risque non modifiables dont : l'âge, les antécédents familiaux, les maladies inflammatoire de l'intestin (MII) et les prédispositions héréditaires, mais également à des facteurs modifiables relatifs à l'environnement et au mode de vie (tabagisme, consommation élevé d'alcool et obésité). Le taux d'incidence des patients de plus de 50ans est augmenté, et ce facteur est considéré comme la principale cause d'incidence (**Lewandowska et al, 2022**).

Les personnes ayant de antécédents familiaux présentent un risque significativement élevé de développer un CCR par rapport à celle qui n'ont pas tels antécédents (**Marmol et al, 2017**).

L'obésité est également considérée comme un facteur de risque du CCR car elle est liée à un mode de vie sédentaire. Ce facteur est lié à la fois à l'alimentation et à l'augmentation des niveaux de tissu adipeux viscéral (VAT), dans ce cas l'alimentation est étroitement liée au risque de CCR, de telle sorte que des mauvaises habitudes alimentaires peuvent augmenter jusqu'à 70% les risques de développement d'un CCR (**Chao et al, 2005**).

1.3. Développement du cancer colorectal :

Le CCR inclut le cancer du côlon et le cancer du rectum. Il apparaît dans la majorité des cas (96%) dans les muqueuses de l'intestin : ce sont des adénocarcinomes (**Midgley et al, 1999**).

Le développement du CCR se déroule selon une série des altérations histologiques, morphologiques et génétiques comprenant l'activation d'oncogènes et la perte des gènes suppresseurs de tumeur (**Bedi et al, 1995**).

Ce développement peut prendre des décennies. Le CCR se développe essentiellement à partir des mutations focales au niveau de polypes bénins et précancéreux. Ces polypes se développent habituellement doucement et ne présentent pas des symptômes jusqu'à ce qu'ils deviennent volumineux ou cancéreux. La prolifération des cellules de polypes se traduit par une augmentation de la taille des polypes et l'accumulation des mutations génétiques cela conduit à une dysplasie cellulaire et tissulaire. L'augmentation des dommages d'ADN cellulaire se manifeste par un risque de progression vers un cancer invasif, et ce développement peut faciliter l'accès au système lymphatique et circulatoire et favoriser la propagation des cellules cancéreuses vers des organes distincts. Le développement de CCR comprend 2 types de polypes : les adénomes et les polypes dentelés sessiles (PSS) (**Simon, 2016**).

Les premières mutations qui se développent touchent généralement les gènes de la polypose adénomateuse colique (APC), puis suivie par des mutations Kristen rat sarcoma virale oncogène (KRAS) et protéine53 (P53) (Figure 1.3) (**Pino et Chung, 2010**).

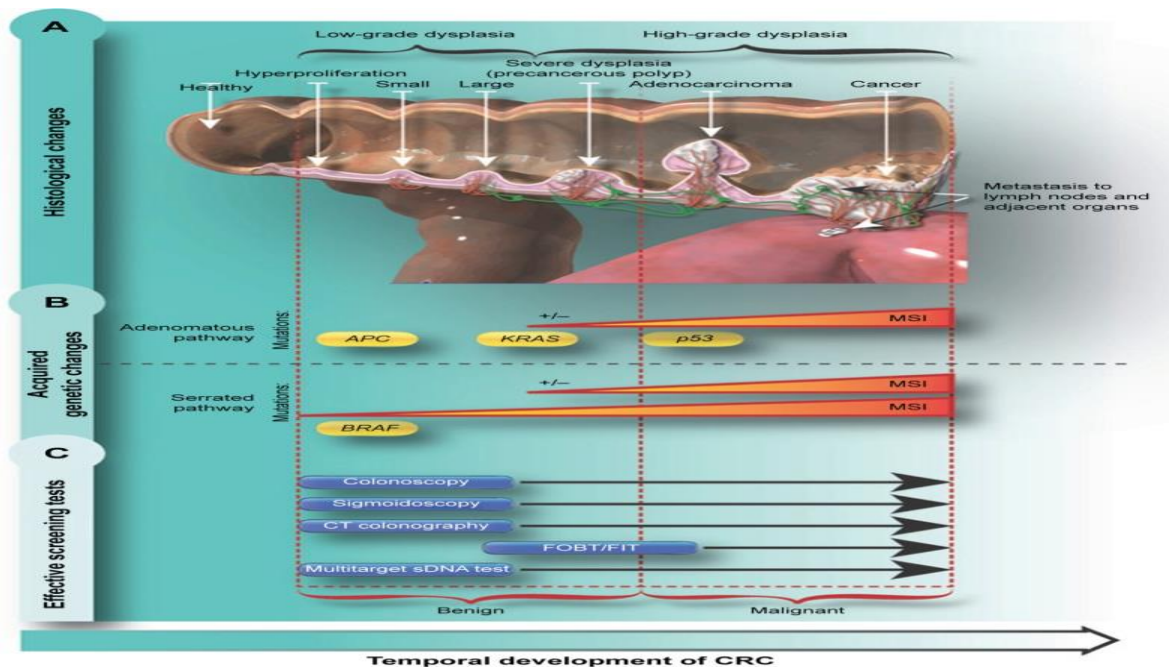


Figure 1.3 : Développement du CCR et les méthodes de dépistage (Simon, 2016).

Le développement d'une tumeur de colon se fait par trois modifications principales (histologiques (A), morphologique (C) et génétiques (B))

Les modifications génétiques se comprennent la voie adénomateuse et la voie dentelé (Figure 1.3) (Simon, 2016).

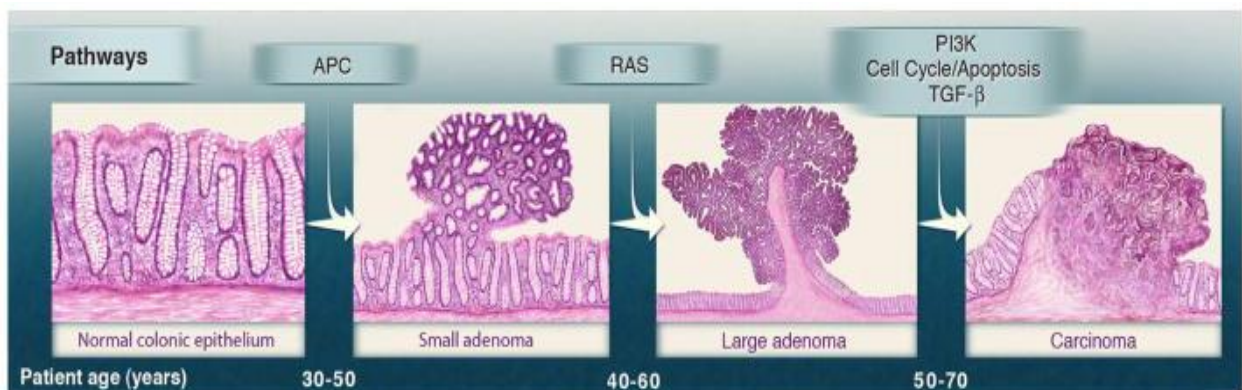


Figure 1.4 : Mutation génétique et progression du cancer colorectal (Volgestin et al, 2013).

1.4. Symptômes :

Le CCR n'a pas de signes spécifiques, car tous les symptômes qui peuvent être mentionnés sont liés à d'autres maladies et c'est ce qui rend le diagnostic difficile. Ces symptômes peuvent apparaître dans les premiers stades du CCR. Nous pouvons les citer :

- La masse abdominale.
- L'anémie ferriprive (IDA).
- L'hémorragie rectale.
- Les changements des habitudes intestinales.
- La perte de poids.
- Sensibilité abdominale.
- Diarrhée (**Giudice et al, 2014**).

1.5. Diagnostic :

Le processus de diagnostic d'un CCR est un problème dans tous les systèmes de santé. L'absence des symptômes spécifiques conduit à un retard de diagnostic (**Vega et al., 2015**). Ce retard associé à des facteurs comme le manque de connaissance et la difficulté de reconnaître la gravité des symptômes (**Mitchell et al, 2008**).

La compréhension de ces retards est la première étape pour améliorer le processus de diagnostic et réduire l'intervalle de temps entre les premiers symptômes et le diagnostic, ce qui permet d'améliorer le pronostic du CCR (**Vega et al, 2015**).

Les symptômes abdominaux constituent jusqu'à 10% des consultations chez le médecin généraliste (**Jones, 2008**).

La coloscopie est la technique la plus fréquemment utilisée et la plus performante pour le diagnostic du CCR (**Kahi et al, 2009**). Elle permet de visualiser l'ensemble du gros intestin en 3D et détecter et de faciliter la suppression des polypes précancéreux. Elle peut découvrir le CCR à un stade précoce où les chances de traitement sont plus élevées que dans le cas de cancer à un stade plus avancé (**Young et Womeldorph, 2013**).

La tomodensitométrie (TDM) permet de vérifier la propagation du CCR.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est utilisée pour mesurer la taille de la tumeur. C'est le meilleur test d'imagerie pour consulter le développement du CCR. Et la biopsie est une méthode qui permet de prélever des tissus à travers la peau à l'aide d'une aiguille qui est dirigée vers la tumeur (**Kekelidze et al, 2013**).

1.6. Traitement :

Les traitements classiques d'un CCR ont toujours été la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie, qui peuvent être utilisées en combinaison. L'immunothérapie est une

nouvelle alternative qui utilise le système immunitaire pour combattre le cancer. L'élimination de toutes les cellules cancéreuses n'est souvent pas possible (**Johdi et Sukor, 2020**).

1.6.1. Chirurgie :

La chirurgie est le traitement le plus fréquent pour tous les stades du cancer du côlon.

Cette stratégie consiste à éliminer complètement la tumeur maligne et est associée à une augmentation de la durée de vie et de la survie globale dans la majorité des cas du CCR primaire et secondaire. L'élimination d'une tumeur se fait soit par la chirurgie ouverte conventionnelles, laparoscopie, la chirurgie robotique ou par l'excision totale transanale du mésorectum (TaTME) (**Akagi et Inomata, 2018**).

Le facteur d'âge est l'un des facteurs sur lesquels repose la chirurgie, alors que les patients âgés subissent moins de procédures chirurgicales électives que les patients les plus jeunes (**Biondi et al, 2016**).

1.6.2. Radiothérapie :

La radiothérapie est une technique locorégionale des cancers. Elle est essentielle pour la prise en charge primaire du cancer de rectum (**Hafnera et Debus, 2016**). Cette technique vise à traiter les patients non opérables en raison de leur âge ou leur mauvais état général.

Le système de la planification du traitement permet de conformer la dose de rayonnement aux structures cibles et de limiter la dose de rayonnement aux tissus normaux environnants (**Tam et Wu, 2019**).

1.6.3. Chimiothérapie :

Après la chirurgie, une chimiothérapie adjuvante est réalisée pour réduire le risque de métastase et de récurrence (**Kim et al, 2015**). Cette technique consiste à utiliser des médicaments anticancéreux cytotoxiques afin de neutraliser les cellules tumorales. Pendant des décennies qui ont suivi sa découverte l'antimetabolite 5-fluorouracil (5-FU) a été le seul agent chimiothérapeutiques disponible pour améliorer avec succès la survie à 6 mois des patients atteints du CCR (**Quade et al, 2017**). La chimiothérapie adjuvante doit être conseillée à tous les patients ayant le CCR du stade II et III. L'association de la chimiothérapie adjuvante et l'oxaliplatine diminue le risque de mortalité relatif de 30% dans le CCR au stade III par rapport la chirurgie seule, ce qui correspond à une réduction du risque absolu

supérieure à 10% (**Kosmider et Lipton, 2007**). L'initiation de la chimiothérapie au-delà de 8 semaines après la chirurgie, ce qui est probablement dû en partie aux complications post-chirurgicales et à un mauvais état général (**Taieb et Gallois, 2020**).

1.6.4. Immunothérapie :

L'immunothérapie est l'une des nouvelles méthodes dans le traitement du CCR. Ce traitement manipule le système immunitaire pour attaquer les cellules cancéreuses. Elle va se résoudre le problème de la spécificité qui est le problème le plus important de la chimiothérapie et la radiothérapie. L'utilisation d'immunothérapie dans le traitement du cancer est basée sur le concept que l'immunosuppression induite par les cellules T régulatrices est l'une des techniques principales d'évasion immunitaire utilisée par les cellules cancéreuses (**Golshani et Zhang, 2020**).

L'immunothérapie du CCR comprend différentes stratégies, notamment la thérapie par anticorps monoclonaux (AcM), les vaccins anticancéreux, la chimio-immunothérapie, la thérapie par inhibiteurs de points de contrôle immunitaire, les modulateurs immunitaires, la thérapie par virus oncolytique, et l'immunothérapie adjuvante et le traitement par cytokines. L'effet de ces immunothérapies se limite aux premiers stades I et II (**Sun et al, 2016**).

1.7. Immunosurveillance du cancer colorectal :

Le concept d'immunosurveillance a été complété par le concept d'immunoédition qui désigne les interactions entre le système immunitaire et la tumeur, ce qui permet aux cellules cancéreuses d'échapper à la surveillance immunitaire (**Dunn et al, 2002**). Le rôle d'immunosurveillance a d'abord été soupçonné avec l'observation de la présence accrue de cancer chez les patients immunodéficients. Des études ont montré que les patients qui ont une faible immunité ont une forte augmentation de l'incidence des cancers. Dans l'immunité innée, les cellules NK (Natural killer) jouent un rôle essentiel dans la réponse immunitaire au cancer. Elles ont un avantage d'empêcher les tumeurs et à contrôler leur croissance. Ces cellules disposent de 2 types de récepteurs : les activateurs (NKG2D) et les inhibiteurs de la fonction tueuse (KIR). Ces 2 récepteurs peuvent activer les cellules NK contre les cellules cancéreuses. En ce qui concerne plus particulièrement les cellules NK, elles peuvent être impliquées dans la protection contre les cellules initiatrices du cancer. D'autre part, le système immunitaire adaptatif est responsable de la génération de la réponse immunitaire spécifique, et en particulier les cellules T $\alpha\beta$. Alors que, les cellules T CD8 peuvent identifier et détruire les cellules tumorales et les cellules T CD4 régulent la réponse immunitaire antitumorale. Les

cellules T CD4 présentent un sous-ensemble appelé les cellules T régulatrice (Treg) qui peuvent inhiber la réponse immunitaire et représente un mécanisme lequel la tumeur peut échapper au système immunitaire (**Pernot et al, 2014**).

1.8. Voies de signalisation impliquées dans le cancer colorectal :

Les voies de signalisation RAS/MAPK, PI3K/AKT, TGF- β , TP53 et Wnt/ β -Caténine sont impliquées dans la régulation de nombreux processus biologiques, tels que la prolifération cellulaire, la différenciation, l'angiogenèse, l'apoptose et la survie. Différentes mutations dans les constituants de ces voies de signalisation ont été associées au développement du CCR (**Koveitypour et al, 2019**).

1.8.1. Voie RAS/PAF/MAPK :

La voie de signalisation MAPK est l'une des voies les plus importantes pour la prolifération cellulaire. La mutation de la protéine RAS permet de déclencher la MAPK, elle joue un rôle dans la transmission des signaux extracellulaires provenant des récepteurs membranaires vers le noyau (**Zenonos et Kyprianou, 2013**).

Environ de 40% des patients atteints de CCR sont porteurs de la mutation du gène du sarcome rat de Kristen (KRAS) alors que 10% ont une mutation du gène de la sérine/thréonine kinase du proto-oncogène B-Raf (BRAF), ces mutations peuvent les trouvées dans les adénomes précoces. Ces mutations sont responsables d'un dysfonctionnement de la voie MAPK.

La protéine RAS alterne entre deux état, à savoir un état actif lorsqu'elle est liée au GTP ce qui permet une interaction transitoire du RAS, et un état inactif lorsqu'elle est liée au GDP. L'activation de la RAS est accompagnée d'une cascade de phosphorylation de nombreuses protéines intra cytoplasmiques telles que RAF et MEK qui induisent le contrôle de la prolifération, la différenciation et la survie de la cellule. Le gène BRAF est également produire dans les cas de CCR environ de 5%. Les mutations les plus fréquents dans ce gène sont V600E ce qui entraine une activation constitutive de la voie de signalisation MAPK. Les mutations de gène BRAF sont une étape précoce dans le processus tumorigenèse.

Les mutations KRAS et BRAF ont été décrites pratiquement mutuellement exclusives, alors que peut-être la présence de ces deux mutations pourrait avoir un effet synergiques sur la propagation de la maladie (Figure 1.5) (**Bellio et al, 2021**).

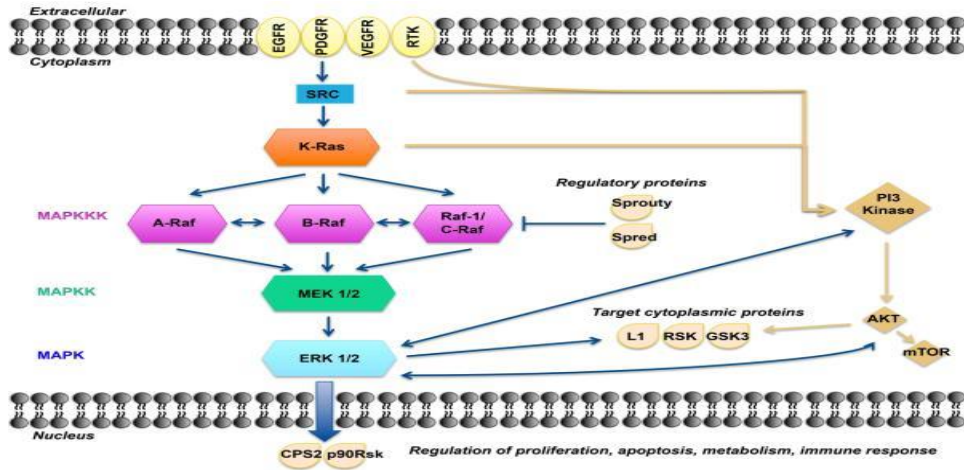


Figure 1.5 : Voie de signalisation RAS/RAF/MAPK dans le CCR (Burotto et al, 2015).

1.8.2. Voie PIK3/AKT :

PIK3/AKT est une voie de signalisation qui permet de réduire l’apoptose (Danielsen et al, 2015). Elle joue un rôle majeur dans le développement et la progression tumorale, elle pourrait être impliquée dans un comportement plus agressif et une capacité plus élevée des carcinomes du colon. L’activation de la voie PIK3/AKT a été associée à une augmentation de la croissance cellulaire, de la migration et de l’invasion de la lignée cellulaire du CCR (Malinowsky et al, 2014).

Les mutations les plus fréquemment observées dans le CCR sont la surexpression d’IGF2 et les mutations de PIK3CA, ces mutations sont retrouvées dans environ 40% des tumeurs du gros intestin (Figure 1.6) (Danielsen et al, 2015).

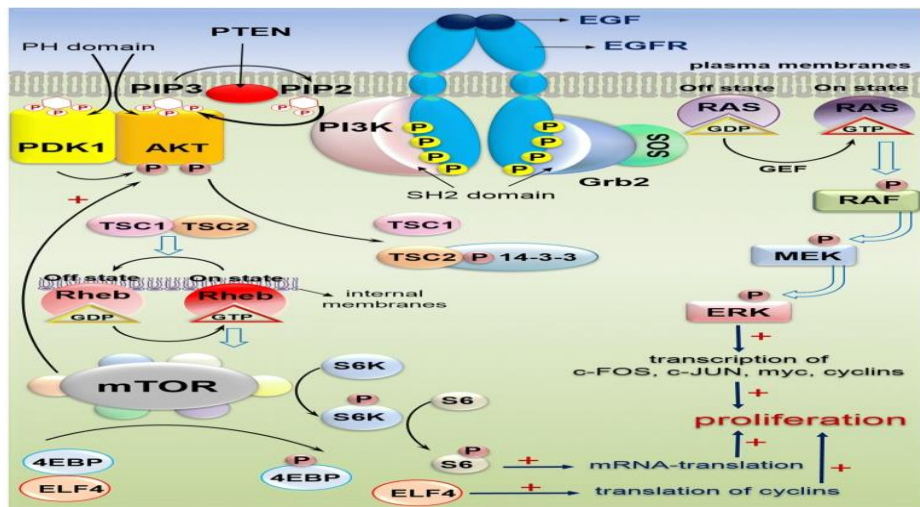


Figure 1.6 : Voie de signalisation de PIK3 dans le CCR (Koveitpour at al, 2019).

1.8.3. Voie Wnt/ β -Caténine :

La voie de signalisation Wnt/ β -Caténine est cruciale pour le développement embryonnaire normal (Amerongen et Nussi, 2009).

Elle joue un rôle majeur dans la maturation des cellules souches et la croissance cellulaire. Les mutations de la voie Wnt sont liées à une diminution des jonctions serrées (Marmol et al, 2017). Cette voie inclut plusieurs gènes suppresseurs de tumeurs dont APC, AXIN, et β -Caténine. Le gène APC (Polypose Adénomateux Colique) est le partenaire essentiel de cette voie, ces mutations engendrent des produits génétiques tronqués ce qui provoque l'activation de la voie de signalisation Wnt (Figure 1.7) (Zhang et Shay, 2017).

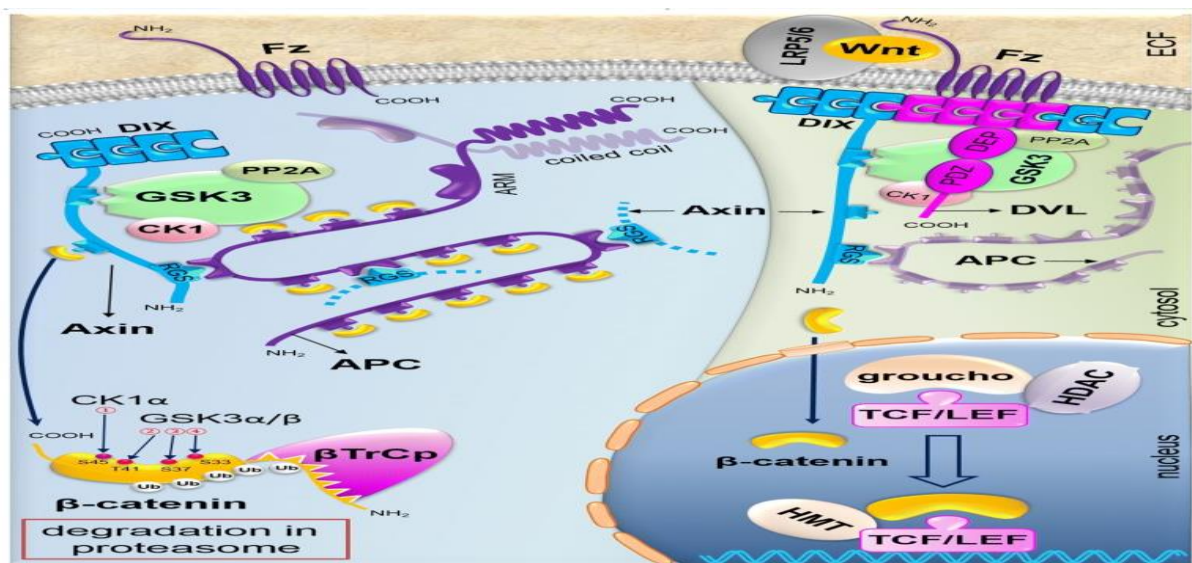


Figure 1.7 : Voie de signalisation Wnt/ β -Caténine (Koveitypour et al, 2019).

1.8.4. Voie P53 :

Le gène TP53 est situé sur le chromosome 17p et compose de 11 exons et 10 introns. C'est l'un des gènes suppresseurs de tumeurs les plus importants qui induisent l'arrêt de cycle cellulaire, la sénescence et l'apoptose en présence d'un stress cellulaire (Li et al, 2015).

Dans le CCR le gène TP53 est muté dans environ de 43% des tumeurs (Liebl et Hofmann, 2021). L'activation de P53 peut provoquer à la fois la voie intrinsèque et la voie extrinsèque. Les mutations du gène TP53 jouent un rôle crucial dans la transition adénome-carcinome au cours du développement de la pathologie tumorale et la majorité de ces mutations se situent dans l'exon 5 et 8 (Li et al, 2015).

Ses mutations sont habituellement des mutations faux-sens qui altèrent la fonction de p53 de type sauvage. Les patients souffrant du CCR avec une mutation de P53 montrent plus de chimiorésistance (Liebl et Hofmann, 2021).

1.8.5. Voie SMAD :

La signalisation du TGF- β est l'une des voies de signalisations les plus importantes dans le processus cellulaire tels que la croissance, la différenciation, l'apoptose et l'homéostasie des cellules (Itatani et al, 2019).

La signalisation du TGF- β est déclenchée par la liaison des ligands du TGF-B aux TGFBR2. Les trois isoformes du TGF- β (TGF β 1, TGF β 2, TGF β 3) sont exprimés dans l'épithélium des mammifères et chaque isoforme est codé par un gène unique.

Lorsque l'isoforme de TGF β 1 se lie au TGF- β , le récepteur TGFBR2 recrute et phosphoryle le récepteur TGFBR1 et forme un complexe hétérodimère dans lequel la kinase TGFBR1 est activé. Le TGFBR1 activé phosphoryle également les facteurs de transcription SMAD2 et SMAD3, et la phosphorylation de ces derniers permet une association avec le SMAD4 et va former un autre complexe hétérodimère qui va se déplacer vers le noyau. Le TGF- β agit en tant qu'un suppresseur de tumeur dans l'épithélium intestinal normal en inhibant la prolifération cellulaire et en déclenchant l'apoptose. Le TGF- β peut activer des voies indépendantes du SMAD dont la voie RAP/MAPK, JNK, et la voie PI3K/AKT (Figure 1.8) (Xu et Pasche, 2007).

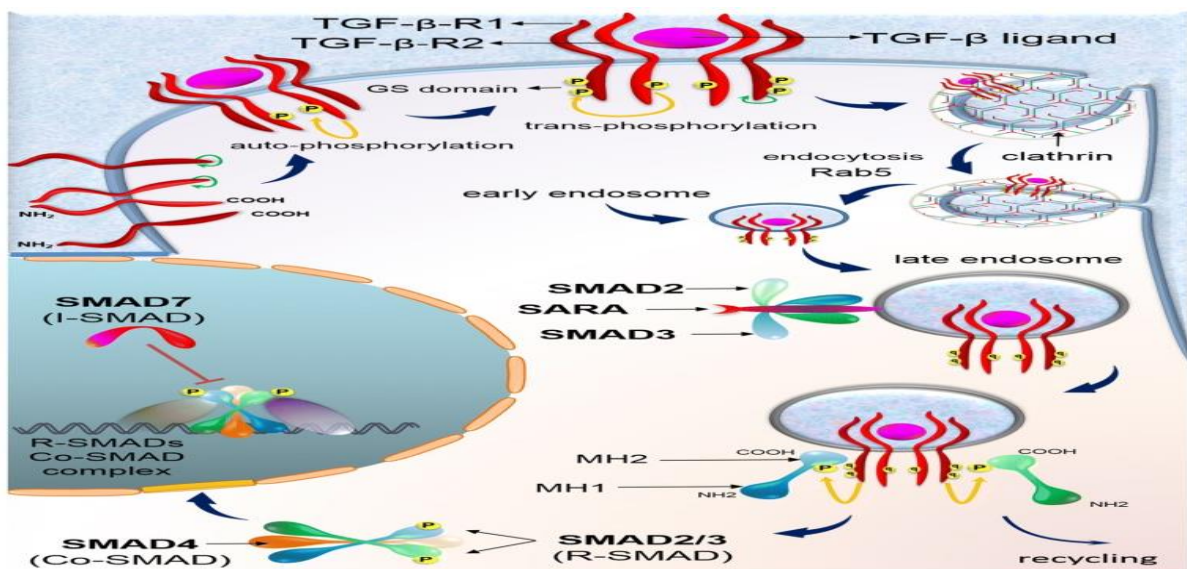


Figure 1.8 : Voie de signalisation SMAD impliqué dans le CCR (Koveitypour et al, 2019).

2. TGF- β et cancer colorectal :

2.1. Généralités :

Le TGF- β est un inhibiteur de la croissance cellulaire. Il joue un rôle crucial dans la prédisposition et la progression du CCR. La perte de fonction de plusieurs gènes de cette voie été considérée comme un évènement majeur dans la progression du CCR (Xu et Pasche, 2007).

La liaison du TGF- β aux récepteurs TGFBR2 et TGFBR1 provoque la phosphorylation des messagers intracellulaires et SMAD. Il favorise la survie, l'invasion et les métastases des cellules cancéreuses colorectales, agissant ainsi comme un oncogène (Kaklamani et Pasche, 2004).

La voie de signalisation TGF- β se comprend des médiateurs intracellulaires essentiels, des protéines morphogénétiques osseuses (BMP) et les gènes SMAD, qui provoquent une cascade de signalisation SMAD liée à la prolifération et la croissance cellulaire (Pellatt et al, 2018).

L'expression et l'activité des récepteurs TGF- β et les transducteurs des signaux des protéines SMAD permet de savoir si la prolifération cellulaire est inhibée par le TGF- β (Figure 1.9) (Jung et al, 2016).

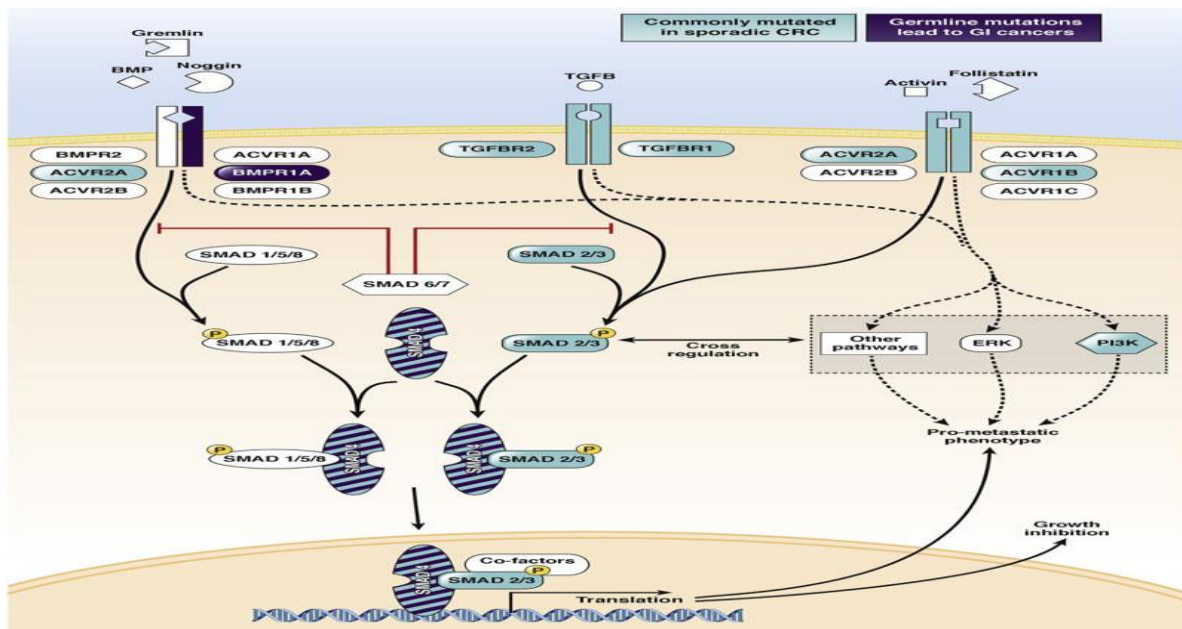


Figure 1.9 : Voie de signalisation TGF- β (Jung et al, 2016).

2.2. Implication du TGF- β dans le cancer colorectal :

TGFBR2 :

TGFBR2 est un gène codant pour une protéine qui joue le rôle d'un suppresseur de tumeur. Les mutations du TGFBR2 représentent le principal mécanisme de perte de la signalisation du TGF- β dans le CCR et sont estimées se produire à un stade tardif de la tumorigenèse dans environ de 90% des carcinomes colorectaux présentant une instabilité des microsatellites (MSI). Il est couramment admis que les CCR obtiennent une résistance partielle au TGF- β en grande partie à cause des altérations génétiques au TGFBR2 (**Bellam et Pasche, 2010**). La diminution des taux d'expression de TGFBR2 a été liée à une augmentation de la tumorigénicité dans le CCR (**Jialu L et al, 2015**).

SMAD7 :

SMAD7 est l'un des SMAD inhibiteur de la voie de signalisation TGF- β , ces variantes génétiques se situent sur le chromosome 18. Les SMAD7 sont des locus de risques pour le cancer colorectal. Ils sont surexprimés par les cellules tumorales dans le CCR sporadique et les CCR associées à la colite. Les SMAD7 favorisent la prolifération et la survie des cellules du CCR (**Thompson et al, 2009**). L'inhibition de ce gène a été associée à l'arrêt des cellules du CCR en phase S du cycle cellulaire. Pour l'inhibition de ce gène dans le CCR on a besoin d'un oligonucléotide antisens SMAD7 (**Stolfi et al, 2014**). SMAD7 inhibe la signalisation du TGF- β en bloquant la formation du complexe SMAD2/SMAD3. Il intervient également avec le récepteur TGFBR1 de plusieurs façons. SMAD7 peut recruter les phosphatases sur TGFBR1 et provoquer l'inactivation du site par déphosphorylation (**Troncone et Monteleone, 2019**).

2.3. Immunosurveillance et TGF- β dans le cancer colorectal :

Au fil de la propagation du CCR, la sécrétion du TGF- β permet d'échapper à la surveillance immunitaire *in vivo*. Le processus par lequel le TGF- β inhibe la destruction des tumeurs induite par les cellules T *in vivo* est inconnu. Le TGF- β a des incidences inhibitrices importantes sur le système immunitaire, ayant un effet négatif sur de nombreux types de cellules et de fonction immunitaire. Le TGF- β affecte les lymphocytes T cytotoxique (CTL) en inhibant de façon spécifique l'expression des produits génétiques cytolytiques qui sont la source de la cytotoxicité tumorale induite par les CTL. L'activation du CTL permet de

transmettre la protéase qui induit l'apoptose à la cellule cible. La neutralisation systémique du TGF- β *in vivo* est requise pour rétablir spécifiquement la cytotoxicité à médiation par les cellules T, entraînent la suppression de la tumeur (**Thomas et Massagué, 2005**).

3. Polymorphisme nucléotidique simple :

3.1. Généralités :

Les polymorphismes nucléotidiques simples (SNP) sont des modifications d'une seule paire de base qui se trouvent à l'intérieur et à l'extérieur des gènes. On considère habituellement que chaque SNP est le résultat d'une seule mutation et que les différents SNP se séparent de manière indépendante les uns des autres. La fréquence des SNP est variable en fonction des régions génomiques et des séquences codantes et non codantes. Les SNP peuvent être des facteurs de pronostic négatif (**Shen et al, 1999**). Il existe de nombreuses bases de données pour les SNP (**Dahbi et Mistry, 2014**).

3.2. Types de polymorphisme nucléotidique simple synonyme :

Il existe 2 principales catégories des SNP : SNP synonyme (sSNP) et SNP non synonyme (nsSNP).

3.2.1. Forme synonyme :

Les sSNP n'entraînent pas une variation d'acides aminés. La mutation de ce type est considérée comme une mutation silencieuse. Les SNP synonymes pourraient modifier le programme d'atténuation traductionnelle médié par le ribosome avec un effet perceptible sur la configuration et la fonction finale de la protéine (**McCarthy et al, 2017**). Dans ce cas la séquence primaire et la protéine sont conservées (**Hunt et al, 2009**).

3.2.2. Forme non synonyme :

Les nsSNP également appelés les variantes faux-sens sont des SNP qui se situent dans la région codante et entraînent une modification des acides aminés dans les produits protéiques des gènes (**Ramensky et al, 2002**).

Il est possible que les nsSNP jouent un rôle essentiel dans la diversité fonctionnelle des protéines codées dans les communautés humaines et qu'ils soient liés à de nombreuses maladies (**Dahbi et Mistry, 2014**).

Les nsSNP sont classés en trois catégories : faux sens, non-sens et décalage de cadre (Bhagwat, 2011).

3.3. Avantage :

Les avantages d'utilisation des SNP dans les études médicales et génétiques sont liés à leur présence importante dans le génome, environ 85% de la variation génétique humaine. Les SNP sont des marqueurs flexibles et rapides et offrent une facilité de gestion des données (Nassiri et al, 2013).

La fréquence élevée à laquelle des SNP sont trouvés sur le génome leur donne une utilité certaine pour la découverte de gène de maladie. On peut utiliser les SNP dans les études cartographie génétiques très dense dans le cadre d'efforts pour le clonage positionnel. La position des SNP est l'une des avantages très importants, car se trouvent partout dans le génome (les exons, les introns, les régions intergéniques, les promoteurs, etc...) (Schork et al, 2000).

3.4. Polymorphisme nucléotidique simple dans le cancer colorectal :

Les SNP sont susceptibles d'être des indicateurs de prédiction et de thérapie du CCR, en fonction de leur rôle dans les voies génétiques qui interviennent dans le processus métabolique et des modes d'action des agents de la chimiothérapie (Horvat et al, 2016). Un SNP peut augmenter le risque d'un cancer, mais si on prend en compte le taux de recouvrement et la fréquence des voies de réparation de l'ADN, il est possible qu'un SNP seul ne puisse pas influencer le résultat final du cancer, bien que plusieurs SNP ensemble puissent avoir une influence significative (Nassiri et al, 2013). Les SNP ont une importance spéciale dans la mesure où elles peuvent nous aider à découvrir les patients présentent un risque élevés de récurrence de la maladie au stade I et au stade II (Horvat et al, 2016).

4. Analyse *in silico* des SNP :

4.1. Généralité sur analyse *in silico* :

L'analyse *in silico* est utilisée pour caractériser les propriétés protéiques (Dana et al, 2020). Cette étude comprend les bases de données, la recherche de similarité, les modèles d'homologie et autres modélisations moléculaires, l'apprentissage automatique, les outils d'analyse de réseau et les outils d'analyse de données qui utilisent un ordinateur. Ces analyses

ont été utilisées pour la détection et l'optimisation de nouvelles molécules ayant une affinité avec une cible (Ekins et al, 2007).

4.2. Analyse *in silico* des SNP :

L'analyse *in silico* des SNP a été réalisée à partir des logiciels en ligne accessibles au public (Kaman et al, 2019). Cette technique se focalise principalement sur l'objectif d'analyser tous les SNP du gène étudié et de prédire leur effet sur la structure, la fonction, la stabilité et la régulation de la protéine respective (Nimir et al, 2017). Les SNP faux-sens est les polymorphismes nucléotidiques le plus utilisés à causes des substitutions d'acides aminés (Hasnain et al, 2020).

Pour la prédiction des nsSNP il faut utiliser des outils informatiques différents pour trouver les SNP délétères qui peuvent altérer de manière significative la structure ou la fonction de la protéine (Hossain et al, 2020).

Chapitre II : Matériel et méthodes

II. Matériels et méthodes :

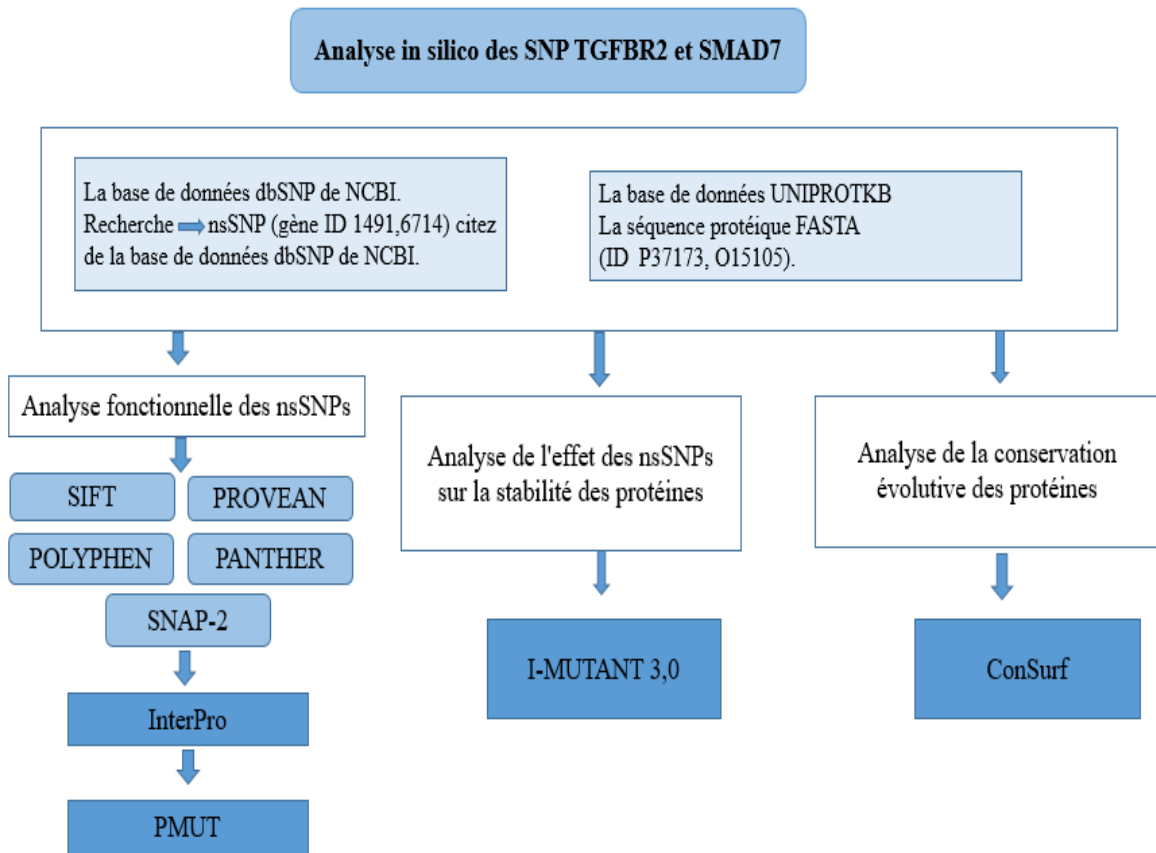


Figure 2.1 : Study design.

2.1. Recherche des nsSNPs et des séquences protéiques :

Nous avons choisi la base de données du National Center For Biotechnology Information (NCBI), dbSNP (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP>) (Figure 2.2) pour récupérer les SNPs des gènes TGFBR2 et SMAD7, et la base de données UniProt (<https://www.uniprot.org/>) (Figure 2.3) pour trouver la séquence primaire des protéines Tgfbr2 et Smad7 (numéro d'accès UniProt : P37173, O15105).

Pour notre étude nous n'avons sélectionné que les nsSNP pour de analyses plus approfondies à cause de la modification des acides aminés.

Les séquences protéiques et les nsSNP vont être utilisées dans les analyses fonctionnelles ou autres analyses, et nous devons les utiliser pour les prochaines étapes.



Figure 2.2 : Base de données dbSNP.

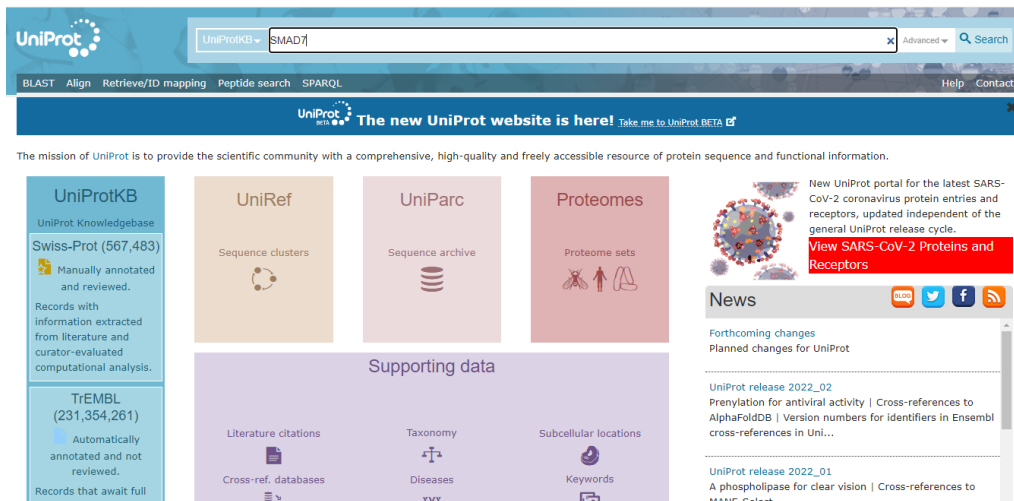


Figure 2.3 : Base de données UniProt.

2.2. Prédiction des nsSNP délétères :

Pour la prédiction de l'impact fonctionnel des nsSNP nous avons utilisés cinq formules complémentaires : Sorting Intolerant From Tolerant (SIFT : <https://sift.bii.a-star.edu.sg/>), Polymorphism Phenotyping v2 (PolyPhen-2 : <http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>), Protein variation effect analyzer (PROVEAN : <http://provean.jcvi.org/index.php>), SNAP-2 (SNAP-2 : <https://www.roslab.org/services/SNAP/>) et Protein analysis through evolutionary relationship-codingSNP (PANTHER cSNP : <http://pantherdb.org/tools/csnpscoreform.jsp>) (LT et al., 2021).

SIFT est un programme qui peut déterminer si une substitution d'acides aminés affecte la fonction d'une protéine ainsi qu'un changement phénotypique (Figure 2.5) (Alanazi et al,

2011). Cette prédiction permet d'analyser l'effet de la variation des acides aminés sur les modifications phénotypiques et fonctionnelles de protéine. Pour les résultats de SIFT, si le score est inférieur de 0.5 la prédiction est délétère, par contre s'il est supérieur la prédiction est tolérée (LT et al, 2021). Dans ce logiciel nous avons écrit notre séquence puis nous avons mis notre changement d'acides aminées ensuite nous avons cliqué sur envoyer et nous avons eu nos résultats de SIFT.

Figure 2.5: Sorting Intolerant From Tolerant (SIFT).

Polyphen-2 est un outil en ligne qui permet de prédire automatiquement la conséquence d'un changement d'acides aminés sur la structure et la fonction d'une protéine à partir de certaines règles empiriques sur la séquence (Figure 2.4) (Alanazi et al, 2011). Le score de polyphen-2 est varié entre 0.0 et 1ce qui nous donne une prédiction soit « Probably damaging » (si le score est supérieur de 0.990), « Possibly damaging » (si le score est entre 0.4 et 0.9) et « Benign » (si le score est inférieur de 0.4) (LT et al, 2021). Dans ce logiciel nous avons écrit notre séquence puis nous avons mis notre numéro de position et choisi l'acide aminé de base d'origine et l'acide aminé de substitution celui qui est venu avec le numéro de position ensuite nous avons cliqué sur « Submit » query pour obtenir un score.

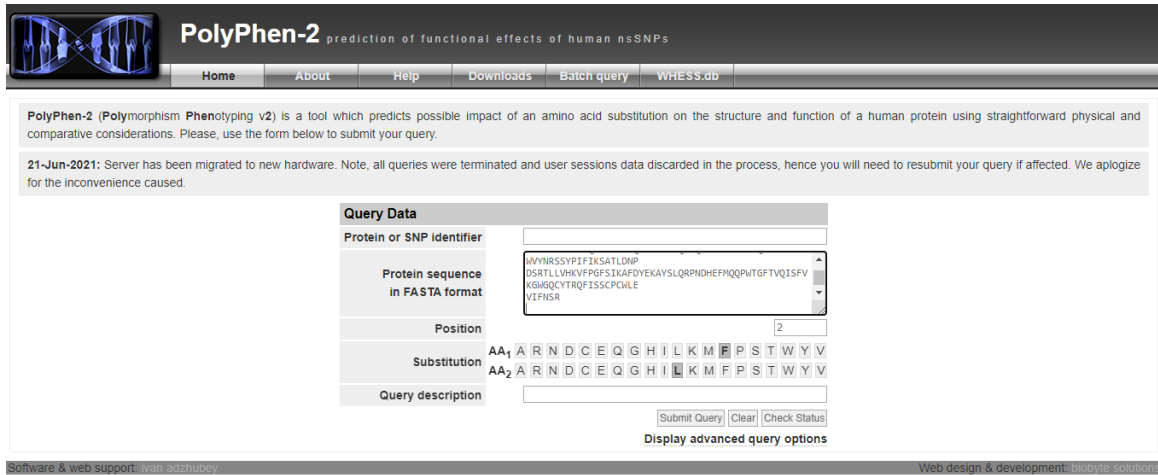


Figure 2.4: Polymorphism Phenotyping v2 (PolyPhen-2).

PROVEAN (protein variation effect analyzer) est un logiciel qui permet d’analyser rapidement des variantes de protéines de tout organisme (Figure 2.6). Si le score PROVEAN est inférieur de (-2.5), la variante de la protéine est prédite comme ayant un effet délétère, mais s’il est supérieur de (-2.5) donc la variante est prédite comme ayant un effet neutre (LT et al, 2021). Dans ce logiciel nous avons écrit notre séquence et dans la case de « Step2. Enter amino acid variations » nous avons mis tous les changements d’acide amine « Homo sapiens » ensuite nous avons cliqué sur « Envoyer » pour obtenir un score.



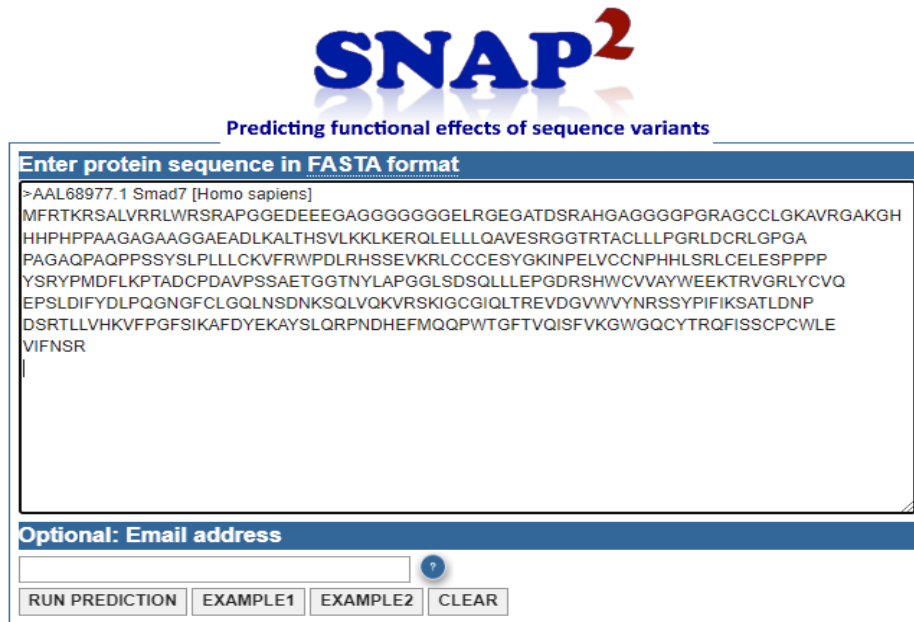
Figure 2.6 : Protein variation effect analyzer (PROVEAN).

PANTHER cSNP (protein analysis through evolutionary relationship-codingSNP) est un système de classification basé sur la relation évolutive, les fonctions moléculaires et les interactions avec les autres protéines (Figure 2.7). Ce système donne le score de conservation évolutive en fonction de la position (PSEC) en évaluant l'alignement de différentes protéines apparentées sur le plan évolutif (LT et al, 2021). Dans ce logiciel nous avons écrit notre séquence et dans la 2ème case nous avons mis tous les changements d'acide amine puis nous avons sélectionnée « single organism » « Homo sapiens » ensuite nous avons cliqué sur « Submit » pour obtenir un score.

The screenshot displays the PANTHER cSNP web interface. At the top, there are logos for GENEONTOLOGY and PANTHER Classification System, along with navigation links like Home, About, PANTHER Data, etc. The main content area is titled "EVOLUTIONARY ANALYSIS OF CODING SNPS" and includes a description of the tool. Below this, there are three input fields: "Enter a protein sequence:" with a text area containing a long amino acid sequence; "Enter substitution(s), e.g. L46P:" with a text area containing "F2L" and "F2S"; and "Select single organism:" with a dropdown menu showing "Homo sapiens" selected. A "Submit" button is located at the bottom right of the form. A "NEW!" notice at the bottom suggests downloading the PANTHER Coding Snp Analysis tool. The footer contains links for About, Release Information, Contact Us, System Requirements, Privacy Policy, and Disclaimer, along with a copyright notice for 2022.

Figure 2.7: Protein analysis through evolutionary relationship-coding SNP (PANTHER cSNP).

SNAP-2 est un outil en ligne permet de distinguer les nsSNP délétères des nsSNP neutre en utilisant une approche d'apprentissage automatique dans la suite WEKA (Figure 2.8). Cet outil utilise la forme fasta de la protéine Tgfb2 et Smad7 (Halder et al, 2022). Dans ce logiciel nous avons écrit notre séquence puis nous avons cliqué sur « RUN PREDICTION » pour obtenir un score.



Copyright © 2014 ROSTLAB all rights reserved.

Figure 2.8 : SNAP-2.

2.3 L'identification de nsSNP sur les domaines des gènes :

La base de données **InterPro** (<http://www.ebi.ac.uk/interpro/>) regroupe des modèles prédictifs représentant des domaines, des familles et des sites fonctionnelles de protéines provenant de plusieurs bases de données de sources diverses (Figure 2.9) (Hunter et al, 2009).

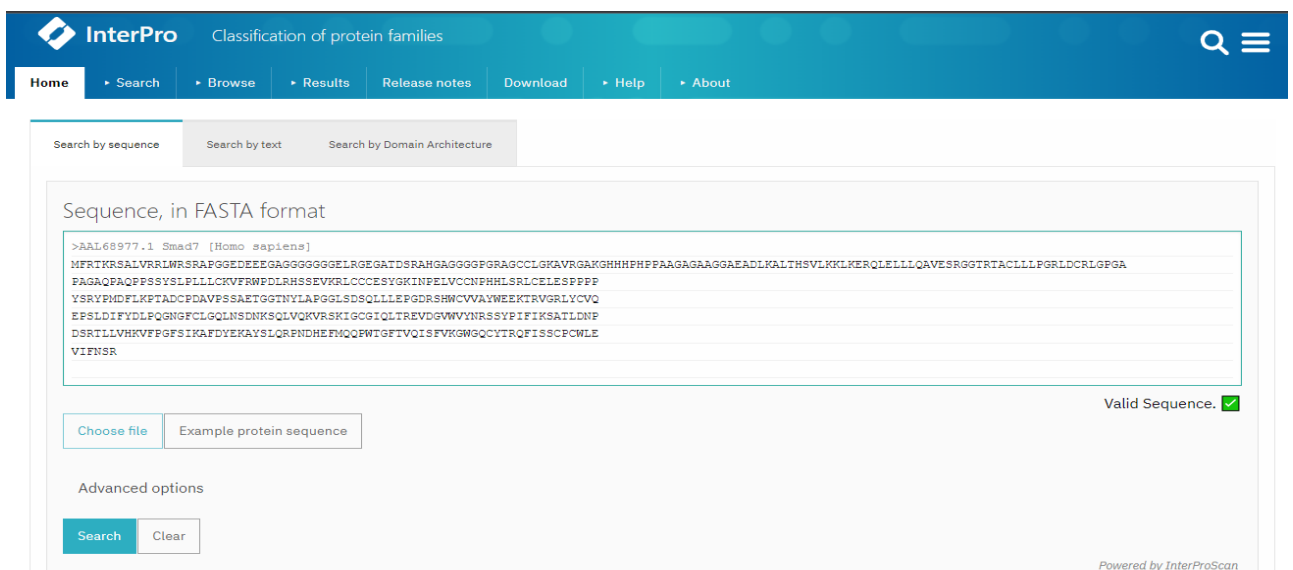


Figure 2.9 : Base de données InterPro.

2.4 Analyse de l'effet des nsSNP sur la stabilité des protéines :

PMut (<http://mmb.irbbarcelona.org/PMut>) est un outil qui a été utilisé pour calculer la pathogénicité de chaque variante dans notre protéine Tgfr2 et Smad7 (Figure 2.10). Il est basé sur de nombreuses bases de données (Halde et al, 2022).

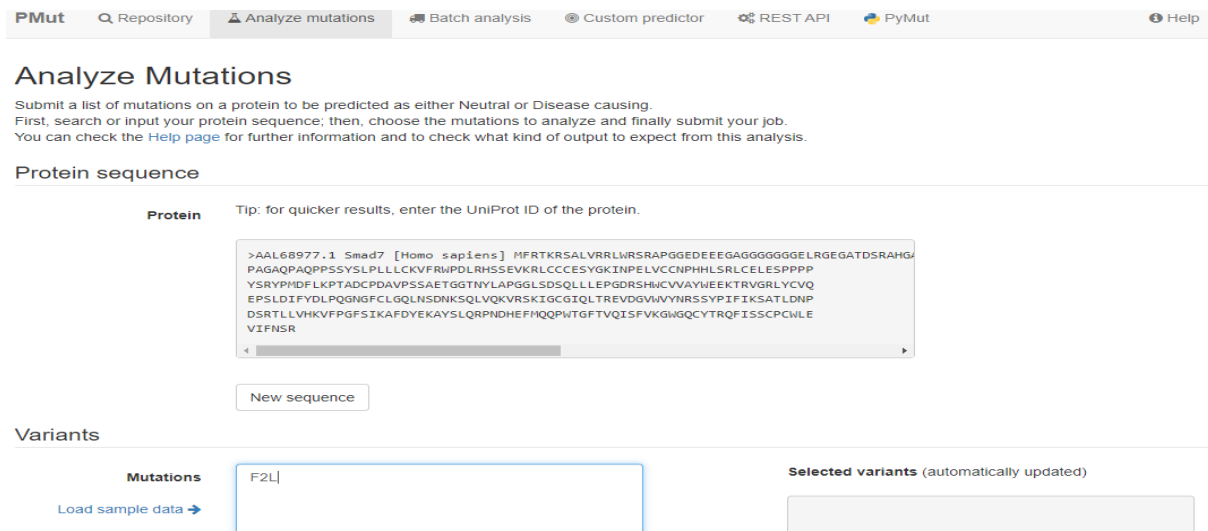


Figure 2.10 : PMut.

I-Mutant3.0 (<http://gpcr2.biocomp.unibo.it/cgi/predictors/I-Mutant3.0/I-Mutant3.0.cgi>) est un logiciel en ligne a été utilisé pour évaluer les effets des SNP délétères sur la stabilisation de la protéine (Figure 2.11). Il prédit la stabilité des protéines en classant les variantes comme mutations stabilisantes et mutations déstabilisantes (Hunter et al, 2009).

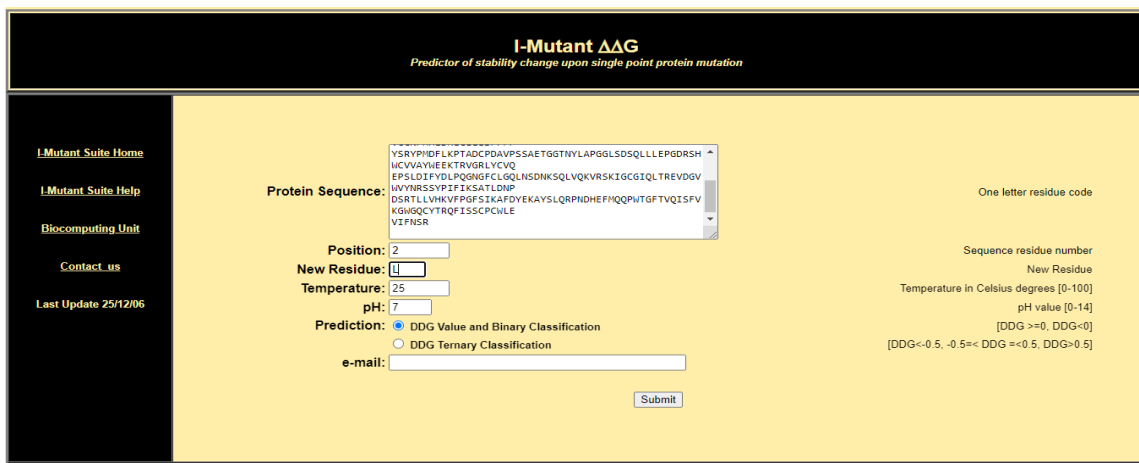


Figure 2.11 : I-Mutant3.0.

ConSurf (consurf.tau.ac.il/) est un serveur web que nous avons utilisé pour l'identification et le classement des mutations situé dans la région conservée de les protéines Tgfbr2 et Smad7 (Figure 2.12) (Halder et al, 2022). Cet outils utilise la séquence protéique fasta comme entrée et classé les acides aminés en différents domaines de protéines ayant une importance fonctionnelle.

Do you have a Multiple Sequence Alignment (MSA) to upload? (If not, ConSurf will make an MSA for you.)

YES
 NO

Paste here the protein sequence in FASTA format:

```

LSDSQLLLEPGDRSHWCVVAYWEEKTRVGRLYCV
Q
EPLSLDIFDYDLPQGNFCLGQLNSDNKSQLVQKVR
KIGCGQLTREVVDGVVWYVNRSSYPFIK SATLDNP
DSRTLLVHKVFPFSGIKAFDYEKAYSLQRPNDFEF
MQQPWTGFTVQISFVKGWGQC YTRQFISSPCW
    
```

Choose parameters to homolog search algorithm

Homolog search algorithm: HMMER
 Number of iterations: 1
 E-value cutoff: 0.0001
 Proteins database: UNIREF-90

Select homologs for ConSurf analyses: automatically (recommended) manually

Choose parameters to select the sequences for the analysis out of homolog search algorithm results

Select 150 sequences: that sample the list of homologues to reference sequence
 Maximal %ID between sequences: 95
 Minimal %ID for homologs: 35

Choose alignment method to build the Multiple Sequence Alignment (MSA)

Alignment method: MAFFT-L-INS-i

Calculation method: Bayesian
 Evolutionary substitution model: Best model (default)

Job title:

User E-Mail:

Send a link to the results by e-mail
 Providing your e-mail address ensures that you don't lose the URL to your results and enables you to view your results in the future.

Figure 2.12 : Serveur web ConSurf.

Chapitre III : Résultats et interprétation

3. Résultats et interprétation :

3.1. Identification des nsSNP délétères :

Selon les données obtenues de la base de données NCBI dbSNP, il y avait un total de 438 SNP dans le gène TGFBR2 ET 426 SNP dans le gène SMAD7, parmi ceux-ci, 287 nsSNP pour le TGFBR2 et 282 nsSNP pour SMAD7. Les nsSNP ont ensuite été soumis à cinq outils différents (SIFT, PolyPhen, PROVEAN, PANTHER, SNAP-2).

Sur ces 287 nsSNP, un total de 46 a été prédit comme étant des SNP délétères dans la protéine TGFBR2 (Tableau 1). Et pour le SMAD7 y'avait un total de 43 qui a été prédit comme étant des SNP délétères (Tableau 2).

Tableau 1 : Résultats des nsSNP à haut risques identifiés par cinq méthodes *in silico* pour le TGFBR2.

SNP ID	Posistion d'AA	SIFT	PolyPhen	PROVEAN	PANTHER	SNAP-2
rs549429104	D80V	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg	Effect
rs144137785	C126Y	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg	Effect
rs762282124	E150G	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg	Effect
rs1371331911	L197F	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg	Effect
rs61762550	R218W	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg	Effect
rs1160016010	K277N	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg	Effect
rs751948498	R279H	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg	Effect
rs184297150	V283L	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg	Effect
rs755317450	Y284H	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg	Effect
rs767919854	Y284C	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg	Effect
rs1228411775	V299A	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg	Effect
rs200679764	V301G	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg	Effect
rs746824357	F304L	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg	Effect
rs1318654289	F304S	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg	Effect
rs374708133	Y309C	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg	Effect
rs1260260285	I318T	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg	Effect
rs1365040421	S320L	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg	Effect
rs1328891008	I329T	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg	Effect
rs202168735	T334M	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg	Effect
rs55751315	R338W	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg	Effect
rs200361387	R338Q	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg	Effect
rs200361387	R338P	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg	Effect
rs200361387	R338L	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg	Effect
rs1335113103	W347C	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg	Effect
rs781018006	L348V	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg	Effect
rs1429960106	F352L	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg	Effect

rs759215875	G356S	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg	Effect
rs1332138742	G356D	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg	Effect
rs761991787	R364W	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg	Effect
rs750658746	I367F	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg	Effect
rs370995723	G382A	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg	Effect
rs189119533	H385D	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg	Effect
rs765447250	G394W	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg	Effect
rs111319732	I410S	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg	Effect
rs1400565122	I410M	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg	Effect
rs1023568316	G424R	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg	Effect
rs143095746	R428L	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg	Effect
rs771094273	R448G	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg	Effect
rs1371233083	L455R	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg	Effect
rs760797386	Y495F	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg	Effect
rs769682815	S501F	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg	Effect
rs1444024775	R504W	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg	Effect
rs762756916	H506Y	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg	Effect
rs1305853447	R520L	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg	Effect
rs200958264	R522Q	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg	Effect
rs1275235989	V559M	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg	Effect

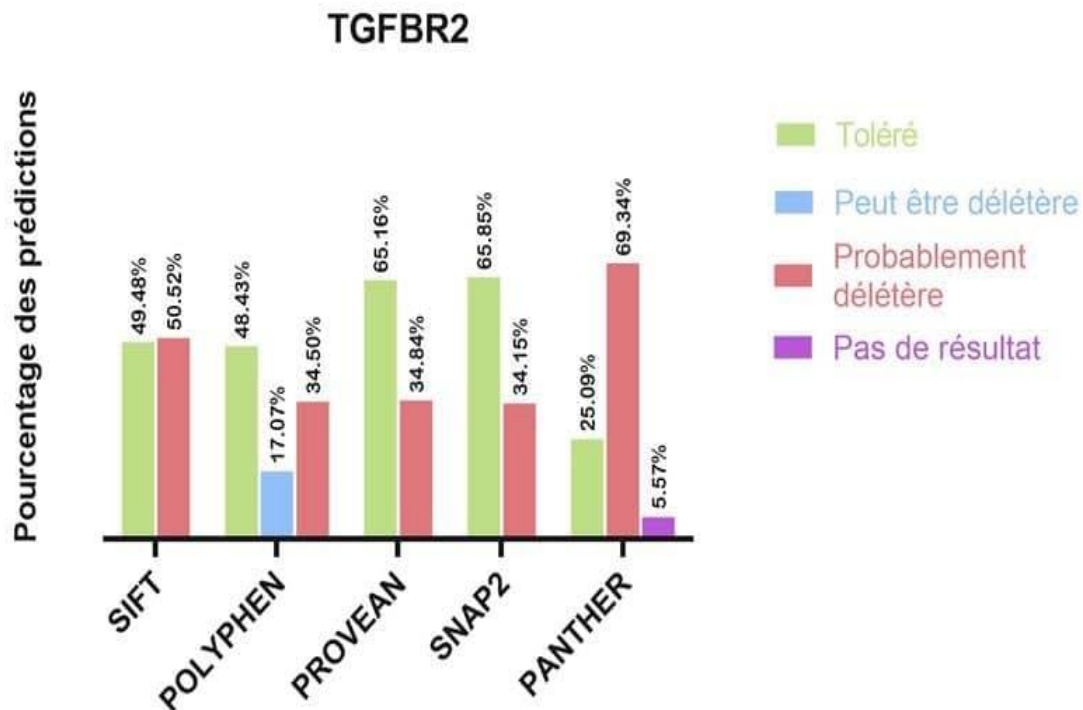


Figure 3.1 : Distribution des nsSNPs dans le gène TGFBR2 basée sur les effets estimés prédits par cinq outils fonctionnels.

Tableau 2 : Résultats des nsSNP à haut risques identifiés par cinq méthodes *in silico* pour le SMAD7.

SNP ID	Position d'AA	SIFT	PolyPhen	PROVEAN	PANTHER	SNAP2
rs770772156	R426W	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg	Effect
rs776390568	N424K	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg	Effect
rs1193638981	P416L	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg	Effect
rs1396538194	C415Y	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg	Effect
rs750585096	S414R	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg	Effect
rs756158031	R409H	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg	Effect
rs756158031	R409L	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg	Effect
rs755148320	Y407S	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg	Effect
rs185241768	G402V	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg	Effect
rs1044710222	V395M	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg	Effect
rs199654760	F369L	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg	Effect
rs944090062	S336C	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg	Effect
rs1458425059	W331G	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg	Effect
rs146041673	R325W	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg	Effect
rs766483132	R314Q	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg	Effect
rs1217343965	V310A	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg	Effect
rs1348073985	D289A	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg	Effect
rs765808033	Y277C	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg	Effect
rs1435523930	Y277H	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg	Effect
rs147899611	T271M	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg	Effect
rs1239210868	W267R	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg	Effect
rs773511006	T238M	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg	Effect
rs746279932	P221L	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg	Effect
rs551446649	P209T	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg	Effect
rs113899618	P208S	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg	Effect
rs755279471	L201F	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg	Effect
rs779292276	R200Q	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg	Effect
rs762811026	K175T	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg	Effect
rs759769003	P166R	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg	Effect
rs963545785	W165G	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg	Effect
rs567326203	R135G	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg	Effect
rs1259877909	R106W	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg	Effect
rs919589647	R17C	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg	Effect
rs1236774000	W14R	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg	Effect
rs1239539948	R12L	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg	Effect
rs752480111	R12S	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg	Effect
rs752480111	R12C	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg	Effect
rs758335365	R11W	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg	Effect
rs1447948136	V10F	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg	Effect
rs1319311242	R6G	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg	Effect
rs866563429	R3G	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg	Effect
rs1359051343	F2S	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg	Effect

rs1376542547	F2L	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg	Effect
--------------	-----	-------------	----------	-------------	----------	--------

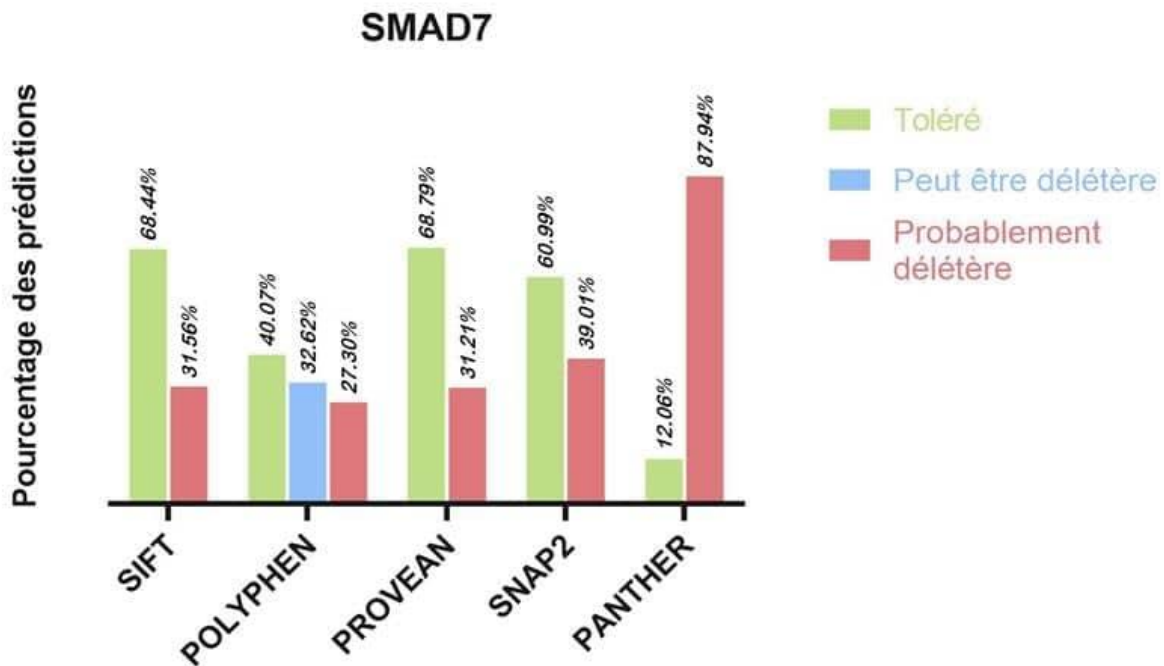


Figure 3.2 : Distribution des nsSNPs dans le gène SMAD7 basée sur les effets estimés prédits par cinq outils fonctionnels.

3.2. Identifications des nsSNP sur les domaines de TGFBR2 :

Logiciel en ligne InterPro a prédit deux domaines fonctionnels de TGFBR2, qui sont le domaine de Transforming_GF_b_rcpt_2_ecto (74-182) et le domaine Prot_Kinase_dom (269-569) et a démontré que 44 des 46 nsSNPs sont situés sur ces domaines (Tableau 3). Et deux domaines fonctionnels aussi pour le SMAD7, qui sont le domaine de DAM_homology1_Dwarfin-type (87-205) et le SMAD_dom_Dwarfin-type (259-426) et a démontré que 28 des 43 nsSNPs sont situés sur ces domaines (Tableau 4).

Tableau 3 : identification de divers domaines dans le TGFBR2.

Changement d'acides aminés	Domaines InterPro
D80V	Transforming_GF_b_rcpt_2_ecto
C126Y	Transforming_GF_b_rcpt_2_ecto
E150G	Transforming_GF_b_rcpt_2_ecto
K277N	Prot_Kinase_dom
R279H	Prot_Kinase_dom
V283L	Prot_Kinase_dom

Y284H	Prot_Kinase_dom
Y284C	Prot_Kinase_dom
V299A	Prot_Kinase_dom
V301G	Prot_Kinase_dom
F304L	Prot_Kinase_dom
F304S	Prot_Kinase_dom
Y309C	Prot_Kinase_dom
I318T	Prot_Kinase_dom
S320L	Prot_Kinase_dom
I329T	Prot_Kinase_dom
T334M	Prot_Kinase_dom
R338W	Prot_Kinase_dom
R338Q	Prot_Kinase_dom
R338P	Prot_Kinase_dom
R338L	Prot_Kinase_dom
W347C	Prot_Kinase_dom
L348V	Prot_Kinase_dom
F352L	Prot_Kinase_dom
G356S	Prot_Kinase_dom
G356D	Prot_Kinase_dom
R364W	Prot_Kinase_dom
I367F	Prot_Kinase_dom
G382A	Prot_Kinase_dom
H385D	Prot_Kinase_dom
G394W	Prot_Kinase_dom
I410S	Prot_Kinase_dom
I410M	Prot_Kinase_dom
G424R	Prot_Kinase_dom
R428L	Prot_Kinase_dom
R448G	Prot_Kinase_dom
L455R	Prot_Kinase_dom
Y495F	Prot_Kinase_dom
S501F	Prot_Kinase_dom
R504W	Prot_Kinase_dom
H506Y	Prot_Kinase_dom
R520L	Prot_Kinase_dom
R522Q	Prot_Kinase_dom
V559M	Prot_Kinase_dom

Tableau 4 : identification de divers domaines dans le SMAD7.

Changement d'acides aminés	Domaines InterPro
R426W	SMAD_dom_Dwarfin-type
N424K	SMAD_dom_Dwarfin-type
P416L	SMAD_dom_Dwarfin-type
C415Y	SMAD_dom_Dwarfin-type
S414R	SMAD_dom_Dwarfin-type

R409H	SMAD_dom_Dwarfin-type
R409L	SMAD_dom_Dwarfin-type
Y407S	SMAD_dom_Dwarfin-type
G402V	SMAD_dom_Dwarfin-type
V395M	SMAD_dom_Dwarfin-type
F369L	SMAD_dom_Dwarfin-type
S336C	SMAD_dom_Dwarfin-type
W331G	SMAD_dom_Dwarfin-type
R325W	SMAD_dom_Dwarfin-type
R314Q	SMAD_dom_Dwarfin-type
V310A	SMAD_dom_Dwarfin-type
D289A	SMAD_dom_Dwarfin-type
Y277C	SMAD_dom_Dwarfin-type
Y277H	SMAD_dom_Dwarfin-type
T271M	SMAD_dom_Dwarfin-type
W267R	SMAD_dom_Dwarfin-type
L201F	DAM_homology1_Dwarfin-type
R200Q	DAM_homology1_Dwarfin-type
K175T	DAM_homology1_Dwarfin-type
P166R	DAM_homology1_Dwarfin-type
W165G	DAM_homology1_Dwarfin-type
R135G	DAM_homology1_Dwarfin-type
R106W	DAM_homology1_Dwarfin-type

3.3. Prédiction des impacts fonctionnels des nsSNP :

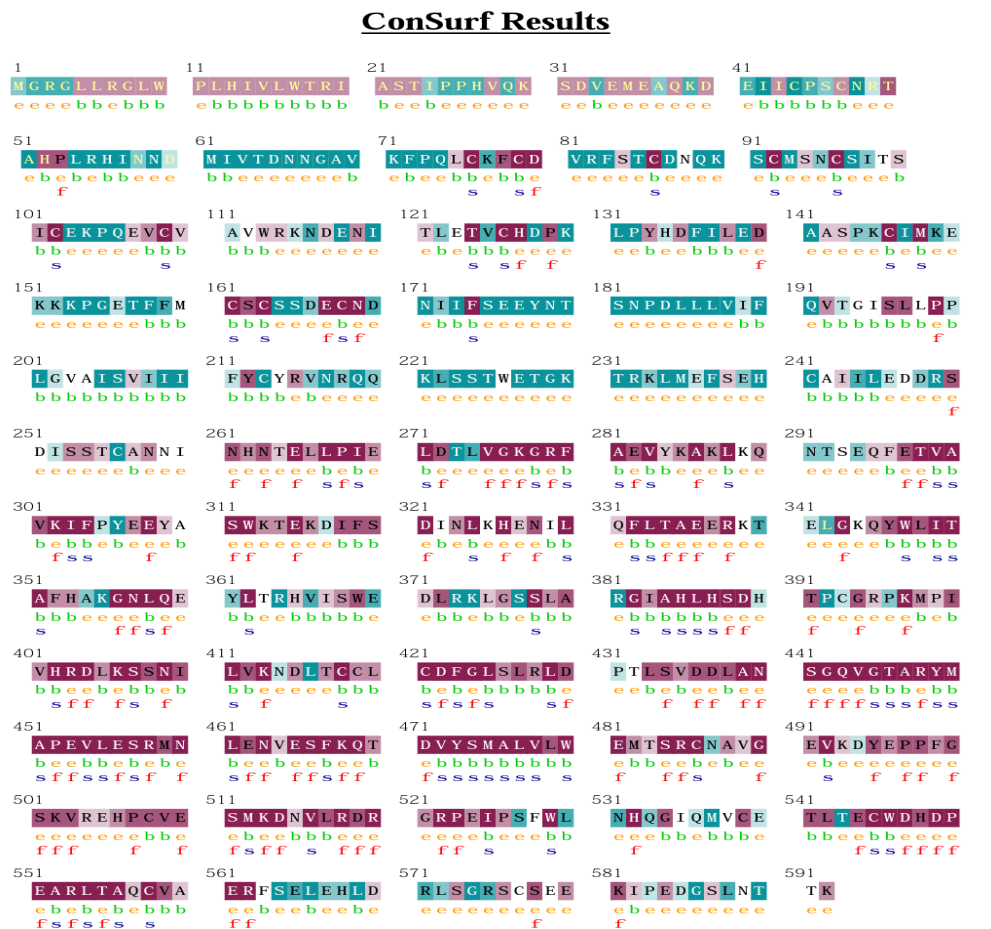
Les nsSNPs délétères qui ont été sélectionnées ont ensuite été soumises à l'outil PMut pour déterminer le score de la probabilité et l'état de la prédiction de la protéine TGFBR2 et SMAD7. Sur les 44 nsSNP évalués du TGFBR2, 40 nsSNP ont été identifiés comme responsables de la maladie, tandis que 4 nsSNP ont été identifiés comme neutres (Tableau 5). Et parmi les 28 nsSNP évalués du SMAD7, 25 nsSNP ont été identifiés comme responsables de la maladie, tandis que 3 nsSNP ont été identifiés comme neutres (Tableau 6).

3.4. Détermination de la stabilité structurale de la protéine par I - Mutant3.0 :

Pour prédire les changements dans la stabilité de la protéine TGFBR2 en termes de RI et de valeurs de changement d'énergie libre, nous avons utilisé l'outil I-Mutant3.0 qui permet d'introduire une mutation ponctuelle dans la protéine TGFBR2 et SMAD7. Les résultats ont révélé que 33 nsSNP diminuaient la stabilité dans le TGFBR2 (Tableau 5), et 25 nsSNP diminuaient la stabilité dans le SMAD7 (Tableau 6).

3.5. Analyse de la conservation évolutive par ConSurf :

La conservation évolutive a été déterminée en soumettant la séquence de la protéine mutée au serveur web ConSurf (Figure 1) et (Figure 2). Nous avons identifiés 33 nsSNP délétères de la protéine TGFBR2 et 25 nsSNP délétères de la protéine SMAD7 en utilisant la conservation évolutive. Nous avons trouvé que 2 nsSNP exposé, 10 nsSNP enfoui, 13 nsSNP hautement conservé et exposé et 8 nsSNP hautement conservé et enfoui pour TGFBR2 (Tableau 5), et 4 nsSNP exposé, 2 nsSNP enfoui, 12 nsSNP hautement conservé et exposé et 7 nsSNP hautement conservé et enfoui (Tableau 6).



The conservation scale:



- e - An exposed residue according to the neural-network algorithm.
- b - A buried residue according to the neural-network algorithm.
- f - A predicted functional residue (highly conserved and exposed).
- s - A predicted structural residue (highly conserved and buried).
- x - Insufficient data - the calculation for this site was performed on less than 10% of the sequences.

Figure 3.3 : Conservation évolutive de TGFBR2 produite par Consurf.

ConSurf Results



The conservation scale:



Variable Average Conserved

- e - An exposed residue according to the neural-network algorithm.
- b - A buried residue according to the neural-network algorithm.
- f - A predicted functional residue (highly conserved and exposed).
- s - A predicted structural residue (highly conserved and buried).
- X - Insufficient data - the calculation for this site was performed on less than 10% of the sequences.

Figure 3.4 : Conservation évolutive de SMAD7 produite par ConSurf.

Tableau 5 : Prédiction des nsSNP à haut risque dans les protéines TGFBR2 par PMut, I-Mutant 3.0 et ConSurf.

SNP	AA	PMut		I-mutant			ConSurf	
		Pred	Scr	Pred	Scr	RI	Scr	Pred
rs144137785	C126Y	Disease	0.80	Increase	-0.14	2	9	highly conserved and buried
rs1160016010	K277N	Disease	0.67	Decrease	-0.34	1	9	highly conserved and exposed
rs751948498	R279H	Disease	0.53	Decrease	-1.12	9	9	highly conserved and exposed
rs184297150	V283L	Disease	0.76	Decrease	-0.81	6	9	highly conserved and buried
rs755317450	Y284H	Disease	0.73	Decrease	-1.13	0	6	Buried
rs767919854	Y284C	Disease	0.77	Increase	-0.86	4	6	Buried
rs1228411775	V299A	Disease	0.80	Decrease	-0.92	8	9	highly conserved and buried
rs200679764	V301G	Disease	0.88	Decrease	-1.95	8	8	Buried
rs746824357	F304L	Disease	0.77	Decrease	-0.57	2	9	highly conserved and buried
rs1318654289	F304S	Disease	0.80	Decrease	-1.55	8	9	highly conserved and buried
rs374708133	Y309C	Disease	0.66	Increase	-0.63	4	6	Exposed
rs1260260285	I318T	Disease	0.68	Decrease	-2.01	7	8	Buried
rs1328891008	I329T	Disease	0.88	Decrease	-2.09	8	5	Buried
rs202168735	T334M	Disease	0.64	Decrease	0.02	3	9	highly conserved and exposed
rs55751315	R338W	Disease	0.55	Decrease	0.17	2	9	highly conserved and exposed
rs200361387	R338Q	Disease	0.65	Decrease	-0.30	5	9	highly conserved and exposed
rs200361387	R338P	Disease	0.78	Decrease	-0.17	3	9	highly conserved and exposed
rs200361387	R338L	Disease	0.78	Decrease	0.19	6	9	highly conserved and exposed
rs1335113103	W347C	Disease	0.73	Decrease	-1.21	7	9	highly conserved and buried
rs781018006	L348V	Disease	0.74	Decrease	-1.25	8	8	Buried
rs759215875	G356S	Disease	0.85	Decrease	-1.03	8	9	highly conserved and exposed
rs1332138742	G356D	Disease	0.80	Decrease	-1.01	7	9	highly conserved and exposed
rs761991787	R364W	Disease	0.75	Decrease	-0.24	5	1	Exposed
rs750658746	I367F	Disease	0.52	Decrease	-1.35	6	6	Buried
rs370995723	G382A	Disease	0.72	Decrease	-0.75	4	9	highly conserved and buried
rs189119533	H385D	Disease	0.88	Decrease	-0.18	1	9	highly conserved and buried
rs765447250	G394W	Disease	0.53	Decrease	-0.08	1	8	highly conserved and exposed
rs111319732	I410S	Disease	0.88	Decrease	-2.17	8	8	Buried

rs1400565122	I410M	Disease	0.75	Decrease	-1.53	7	8	Buried
rs1023568316	G424R	Disease	0.88	Increase	-0.23	1	9	highly conserved and exposed
rs143095746	R428L	Disease	0.71	Decrease	-0.58	9	7	Buried
rs771094273	R448G	Disease	0.78	Decrease	-1.34	7	9	highly conserved and exposed
rs1371233083	L455R	Disease	0.78	Decrease	-1.84	8	9	highly conserved and buried
rs760797386	Y495F	Disease	0.50	Increase	-0.24	2	8	highly conserved and exposed
rs769682815	S501F	Disease	0.70	Increase	0.30	6	8	highly conserved and exposed
rs1444024775	R504W	Disease	0.71	Decrease	-0.34	4	6	Exposed
rs762756916	H506Y	Disease	0.78	Increase	-0.24	2	7	Exposed
rs1305853447	R520L	Disease	0.74	Decrease	-0.64	9	9	highly conserved and exposed
rs200958264	R522Q	Disease	0.80	Decrease	-1.28	9	9	highly conserved and exposed
rs1275235989	V559M	Disease	0.70	Decrease	-0.57	6	8	Buried

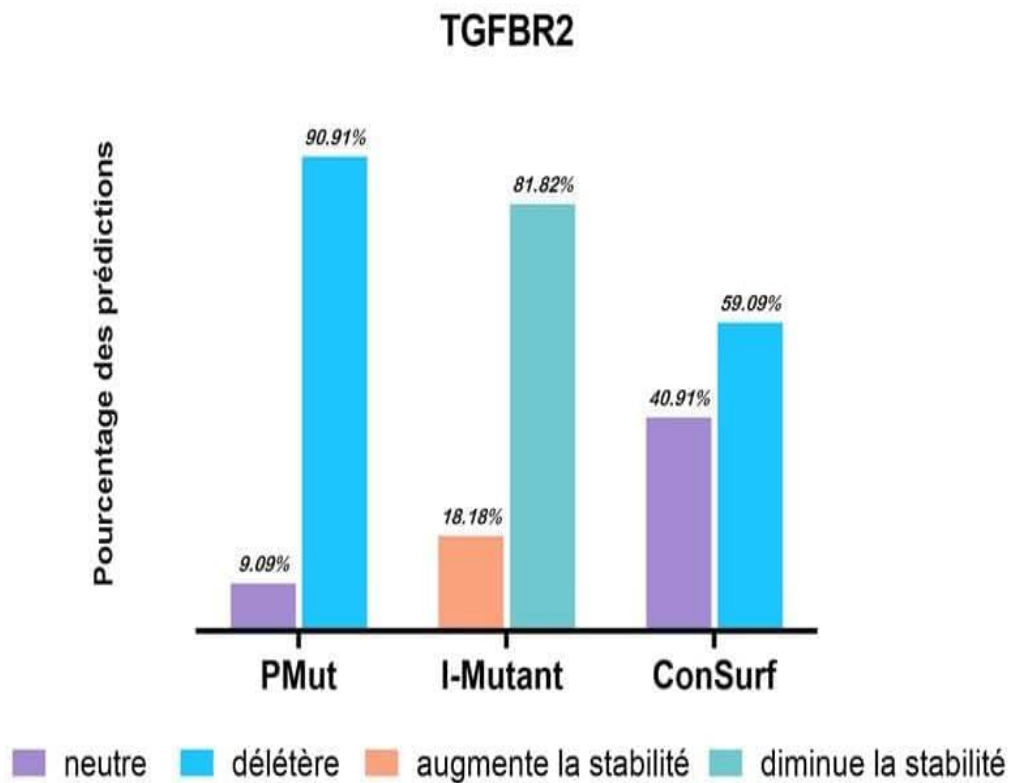


Figure 3.5 : Distribution des nsSNPs dans le gène TGFBR2 sur la base des effets estimés prédits par divers outils structurels.

Tableau 6 : Prédiction des nsSNP à haut risque dans les protéines SMAD7 par PMut, I-Mutant 3.0 et ConSurf.

SNP	AA	PMut		I-mutant			ConSurf	
		Pred	Scr	Pred	Scr	RI	Scr	Pred
rs770772156	R426W	Disease	0.54	Decrease	6	-0.28	9	Highly conserved and exposed
rs776390568	N424K	Disease	0.58	Decrease	4	-0.08	8	Highly conserved and exposed
rs1193638981	P416L	Disease	0.91	Decrease	4	-0.57	9	Highly conserved and exposed
rs1396538194	C415Y	Disease	0.79	Decrease	1	-0.19	9	Highly conserved and buried
rs750585096	S414R	Disease	0.85	Decrease	1	0.08	9	Highly conserved and buried
rs756158031	R409H	Disease	0.91	Decrease	6	-0.89	9	Highly conserved and exposed
rs756158031	R409L	Disease	0.91	Decrease	7	-0.12	9	Highly conserved and exposed
rs755148320	Y407S	Disease	0.91	Decrease	4	-1.16	9	Highly conserved and exposed
rs185241768	G402V	Disease	0.91	Decrease	5	-0.30	9	Highly conserved and exposed
rs199654760	F369L	Disease	0.91	Decrease	6	-0.97	9	Highly conserved and buried
rs944090062	S336C	Disease	0.85	Decrease	6	-0.88	9	highly conserved and exposed
rs1458425059	W331G	Disease	0.84	Decrease	9	-2.35	9	Highly conserved and buried
rs766483132	R314Q	Disease	0.91	Decrease	7	-0.68	9	Highly conserved and exposed
rs1217343965	V310A	Disease	0.71	Decrease	8	-1.31	9	Highly conserved and buried
rs1348073985	D289A	Disease	0.87	Decrease	3	-0.51	6	Exposed
rs765808033	Y277C	Disease	0.58	Decrease	2	-0.98	7	Buried
rs1435523930	Y277H	Disease	0.77	Decrease	7	-1.28	7	Buried
rs147899611	T271M	Disease	0.54	Decrease	3	-0.15	7	Exposed
rs1239210868	W267R	Disease	0.82	Decrease	8	-0.96	9	Highly conserved and buried
rs779292276	R200Q	Disease	0.73	Decrease	7	-0.67	8	Highly conserved and exposed
rs762811026	K175T	Disease	0.84	Decrease	6	-0.49	9	Highly conserved and exposed
rs759769003	P166R	Disease	0.75	Decrease	4	-0.79	8	Highly conserved and exposed
rs963545785	W165G	Disease	0.88	Decrease	9	-1.95	9	Highly conserved and buried
rs567326203	R135G	Disease	0.58	Decrease	8	-0.80	7	Exposed
rs1259877909	R106W	Disease	0.59	Decrease	3	0.04	4	Exposed

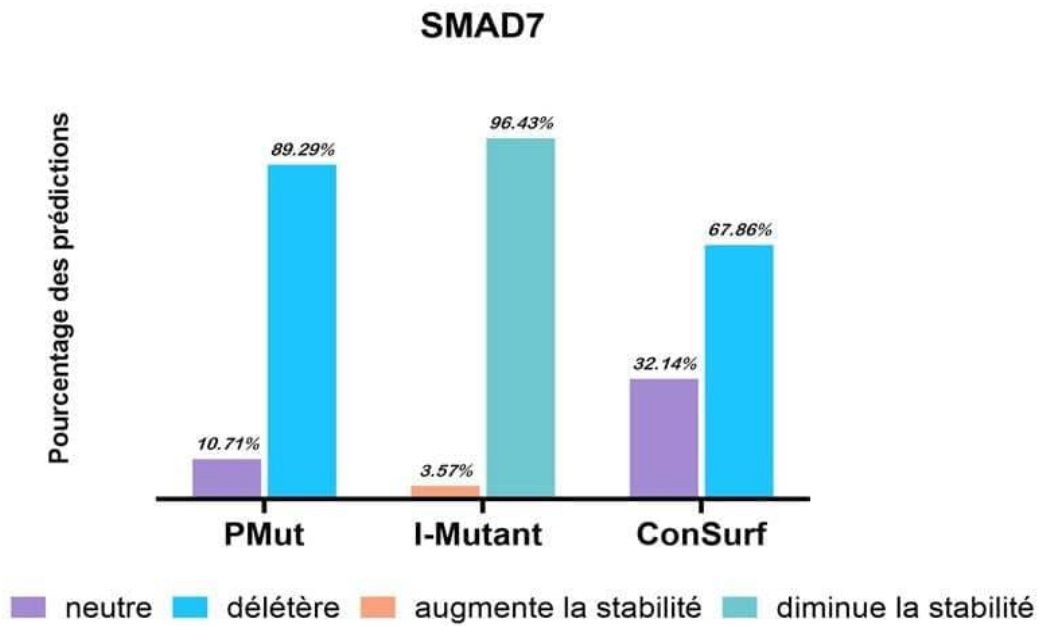


Figure 3.6 : Distribution des nsSNPs dans le gène SMAD7 sur la base des effets estimés prédits par divers outils structurels.

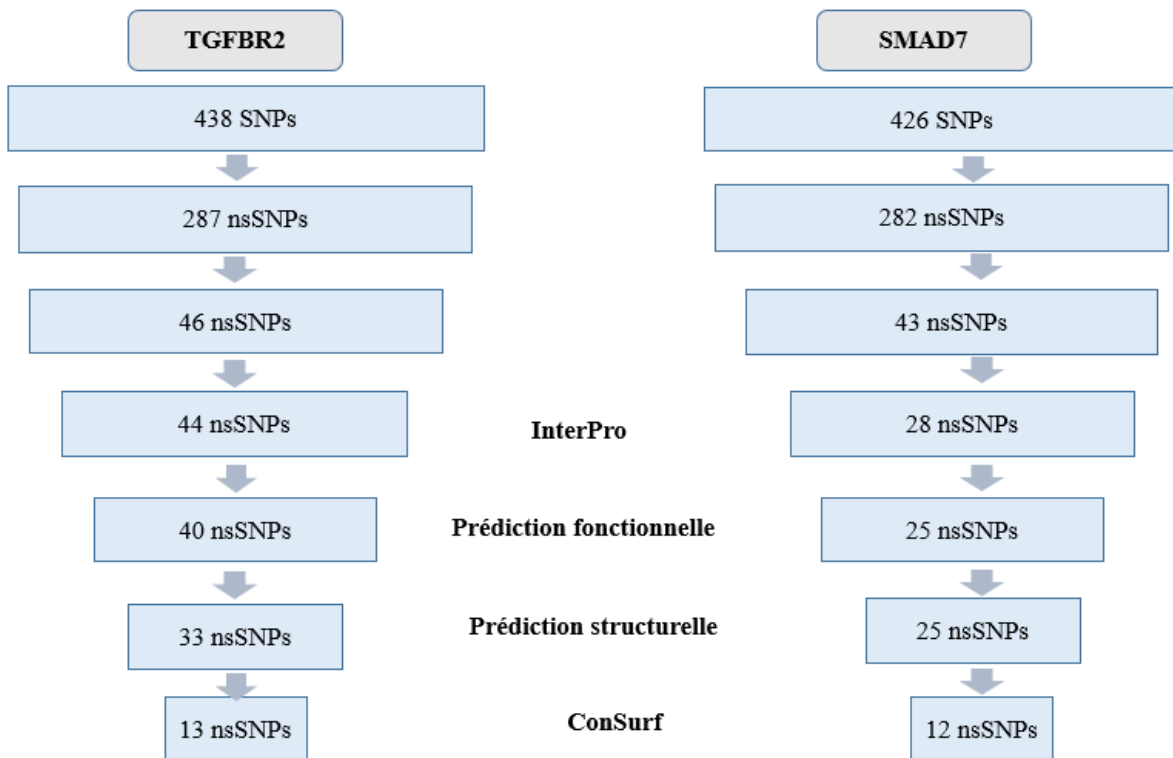


Figure 3.7 : Analyse *in silico* des SNP fonctionnelles sur TGFBR2 et SMAD7.

Les résultats montrent que 46 nsSNP appartenant au gène TGFBR2 et 43 nsSNP appartenant au gène SMAD7 sont probablement délétères. Parmi ces nsSNP 44 nsSNP de la protéine TGFBR2 et 28 nsSNP de la protéine SMAD7 ont été identifiés sur les domaines conservés de ces protéines TGFBR2, 40 nsSNP peuvent être responsables de pathologies et pour SMAD7, 25 nsSNP peuvent être responsables de pathologies. 33 nsSNP appartenant au gène TGFBR2 et 25 nsSNP appartenant au gène SMAD7 pourront diminuer la stabilité de ces protéines. Et enfin une analyse de la conservation évolutive révélée que 13 nsSNP du TGFBR2 et 12 nsSNP du SMAD7 peuvent perturber la fonction et/ou la structure de la protéine.

Chapitre VI : Discussion

IV. Discussion :

La voie du TGFB est l'une des voies les plus importantes dans le développement du CCR. Elle joue un rôle essentiel dans la suppression de la croissance et de la tumorigenèse. Ces mutations sont fréquemment rapportées dans de nombreux cancers.

Nos données suggèrent que plusieurs gènes de cette voie ont des associations significatives avec ces phénotypes. Notamment le gène TGFBR2 et SMAD7 qui ont déjà été associés à la progression du CCR.

Dans cette étude nous avons identifié les nsSNPs pathogènes à haut risque dans les protéines de TGFBR2 et SMAD7 afin de comprendre leur association avec le CCR en utilisant une approche *in silico*.

Un total de 864 SNP ont été extraits de la base de données NCBI dbSNP pour les gènes TGFBR2 et SMAD7. 89 nsSNP ont été prédits comme étant des SNP délétères en utilisant cinq outils de prédiction *in silico* des SNP (SIFT, PolyPhen, PROVEAN, PANTHER et SNAP-2). Nous avons également utilisé l'outil InterPro pour déterminer la localisation de ces nsSNP sur différents domaines de TGFBR2 et SMAD7, où les 44 nsSNP de la protéine TGFBR2 étaient positionnés dans les domaines Transforming_GF_b_rcpt_2_ecto et Prot_Kinase_dom, et les 43 nsSNP de la protéine SMAD7 étaient positionnés dans les domaines DAM_homology1_Dwarfin-type et SMAD_dom_Dwarfin-type.

L'analyse structurale et l'analyse fonctionnelle par logiciel PMut ont permis d'identifier 40 nsSNP dans le TGFBR2 et 25 nsSNP dans le SMAD7 ont été identifiés comme responsables de la maladie. La stabilité des protéines est importante pour l'activité structurale et fonctionnelle d'une protéine. Alors nous avons déterminé la stabilité en utilisant l'outil I-Mutant3.0, et nous avons trouvé 33 nsSNP dans le TGFBR2 et 25 nsSNP dans le SMAD7 qui ont été identifiés comme responsables d'une stabilité réduite. La stabilité de la protéine gouverne la structure de la protéine et détermine ainsi sa fonction.

La conservation évolutive dans la séquence de la protéine est essentielle pour déterminer si une mutation a un effet négatif sur l'hôte. Nous avons calculé cette conservation à l'aide du serveur web ConSurf. La conservation d'un acide aminé au cours de l'évolution indique sa tendance naturelle à la mutation. On peut s'attendre à ce que les acides aminés hautement conservés et exposés qui subissent des mutations soient les plus délétères.

Dans ce cas-là nous avons trouvé que les nsSNP hautement délétères ayant des scores de conservation élevés étaient situés dans les régions hautement conservées.

Chapitre V : Conclusion et perspectives

V. Conclusion et perspectives :

L'incidence du CCR continue d'augmenter dans le monde en raison des niveaux de développement actuels, le principal défi futur est l'identification des facteurs de risque qui influencent la radiosensibilité et le pouvoir métastatique des tumeurs. Le rôle du TGF- β dans le CCR a été reconnu au cours de la dernière décennie. Les altérations de la signalisation du TGF- β induites par des mutations ou des polymorphismes des récepteurs du TGF- β contribuent au développement et à la progression du CCR.

Dans cette étude, un total de 25 nsSNP ont été prédites comme étant à haut risque pathogène, conservées avec une stabilité réduite suggérant un effet délétère potentiel sur la structure de la protéine.

Les progrès continus dans la compréhension de l'implication de chaque composant de la signalisation TGF- β dans le cancer colorectal fourniront de nouvelles opportunités de cibler cette voie pour la prévention et le traitement du cancer colorectal.

L'étude que nous avons menée nous a permis d'avoir une sélection de nsSNPs prête à être exploitée par des analyses supplémentaires *in silico* sur les modifications post traductionnelles et les interactions protéines-ligands du TGFBR2 et SMAD7.

Chapitre VI : Bibliographie

VI. Bibliographie:**A**

Andrew J. Pellatt, Lila E. Mullany, Jennifer S. Herrick, Lori C. Sakoda, Roger K. Wolff, Wade S. Samowitz et Martha L. Slattery, The TGF β -signaling pathway and colorectal cancer: associations between dysregulated genes and miRNAs, 09 July 2018, Journal of Translational Medicine, Volume 16, Article number: 191.

Ann Chao, Michael J Thun, Cari J Connell, Marjorie L McCullough, Eric J Jacobs, W Dana Flanders, Carmen Rodriguez, Rashmi Sinha, Eugenia E Calle, Meat consumption and risk of colorectal cancer, 2005, National library of medicine, Volume 293(2):172-82.

Anna Lewandowska, Grzegorz Rudzki, Tomasz Lewandowski, Aleksandra Strykowska-Góra, et Sławomir Rudzki, Title: Risk Factors for the Diagnosis of Colorectal Cancer, 2022, National library of medicine.

Antonio Biondi, Marco Vacante, Immacolata Ambrosino, Erika Cristaldi, Giuseppe Pietrapertosa, et Francesco Basile, Role of surgery for colorectal cancer in the elderly, 2016, National library of medicine, Volume 8(9): 606–613.

Atul Bedi ,Pankaj J. Pasricha, Adii J. Akhtar, James P. Barber, Gauri C. Bedi, Francis M. Giardiello, Barbara A. Zehnbauser, Stanley R. Hamilton, and Richard J. Jones , Inhibition of Apoptosis during Development of Colorectal Cancer, 1995, CANCER RESEARCHES. Volume 55, 1811-1816.

B

Barbara Jung, Jonas J. Staudacher, et Daniel Beauchamp, Transforming Growth Factor b Super family Signaling in Development of Colorectal Cancer, Reviews in basic and clinical gastroenterology and hepatology, Gastroenterology, Volume 152, No 1.

Bert Vogelstein, Nickolas Papadopoulos, Victor E. Velculescu, Shibin Zhou, Luis A. Diaz Jr, et Kenneth W. Kinzler, Cancer Genome Landscapes, 2013, National library of medicine, Volume 339(6127): 1546–1558.

Brijesh Dabhi et Kinnari N. Mistry, *In silico* analysis of single nucleotide polymorphism (SNP) in human TNF- α gene, 2014, National library of medicine, Volume 2: 586–595.

C

Charles J.Kahi, Thomas F.Imperiale, Beth E.Julianet Douglas K.Rex, Effect of Screening Colonoscopy on Colorectal Cancer Incidence and Mortality; 2009; Clinical Gastroenterology and Hepatology, Volume 7, Issue 7, Pages 770-775.

Cheryl L. Thompson, Sarah J. Plummer, Louise S. Acheson, Thomas C. Tucker, Graham Casey, Li Li, Association of common genetic variants in SMAD7 and risk of colon cancer June 2009, Carcinogenesis, Volume 30, Issue 6, Pages 982–986.

Christina McCarthy, Alejandra Carrea, et Luis Diambra, Bicondon bias can determine the role of synonymous SNPs in human diseases, 2017, National library of medicine, Volume 18: 227.

D

Dominique Scherer , Heike Deutelmoser , Yesilda Balavarca , RekaToth ,Nina Habermann , Katharina Buck , Elisabeth Johanna Kap , Akke Botma, Petra Seibold ,Lina Jansen , Justo Lorenzo Bermejo , Korbinian Weigl , Axel Benner ,Michael Hoffmeister , Alexis Ulrich , Hermann Brenner , Barbara Burwinkel, Jenny Chang-Claude 5,13 and Cornelia M. Ulrich. Polymorphisms in the Angiogenesis-Related Genes EFNB2, MMP2 and JAG1 Are Associated with Survival of Colorectal Cancer Patients. 2020, International Journal Molecular Science, Volume 21, 5395.

Dori A.Thomas, Joan Massagué, TGF- β directlytargetscytotoxic T cellfunctionsduringtumorevasion of immune surveillance, 2005, science direct, Volume 8, Issue 5, Pages 369-380.

E

E Mitchell, S Macdonald, N C Campbell, D Weller, et U Macleod, Influences on pre-hospital delay in the diagnosis of colorectal cancer: a systematic review, 2008, National library of medicine, Volume; 98(1): 60–70.

Edoardo Tronconeet Giovanni Monteleone, Smad7 and Colorectal Carcinogenesis: A Double-Edged Sword, 2019, National library of medicine, Volume 11(5): 612.

G

Gavin P Dunn, Alen T Bruce, Hiroaki Ikeda, Lloyd J Old, Robert D Schreiber, Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape, 2002, National library of medicine, Volume 3(11):991-8.

Gol Golshani et Yue Zhang Advances in immunotherapy for colorectal cancer: a review, National library of medicine, Volume 13.

H

Hassan Dana, Ghanbar Mahmoodi Chalbatani, Elahe Gharagouzloo, Seyed Rouhollah Miri, Fereidoon Memari, Reza Rasoolzadeh, Mohammad Reza Zinatizadeh, Peyman Kheirandish Zarandi, et Vahid Marmari, *In silico* Analysis, Molecular Docking, Molecular Dynamic, Cloning, Expression and Purification of Chimeric Protein in Colorectal Cancer Treatment, 2020, National library of medicine, Volume 14: 309–329.

Helene Bellio, Jean David Fumet, Francois Ghiringhelli et édité par Lisa Salvatore, Targeting BRAF and RAS in Colorectal Cancer, 2021, National library of medicine, Volume 13(9): 2201.

I

Ik Yong Kim, Bo Ra Kim, Young Wan Kim, Factors Affecting Use and Delay (≥ 8 Weeks) of Adjuvant Chemotherapy after Colorectal Cancer Surgery and the Impact of Chemotherapy-Use and Delay on Oncologic Outcomes, 2015, PLOS ONE.

Inés Mármol, Cristina Sánchez-de-Diego, Alberto PradillaDieste, Elena Cerrada and MaríaJesús Rodríguez Yoldi et édité par William Chi-shing Cho Colorectal Carcinoma: A General Overview and Future Perspectives in Colorectal Cancer 2017 Int. J. Mol. Sci., volume 18, 197.

J

Jacques Ferlay, Hai-Rim Shin, Freddie Bray, David Forman, Colin Mathers, Donald Maxwell Parkin, Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008, Int J Cancer. 2010 Dec, Volume 15; 127(12):2893-917.

Jialu L, Hongei Liang, Ming Bai Tao Nin Cheng Wang Qian Fan, Yanbo Wang, Zheng Fu, Nan Wang, Rui Liu, Ke Zen, Chen-Yu Zhan, Xi Chen, Yi Ba, miR-135b Promotes Cancer Progression by Targeting Transforming Growth Factor Beta Receptor II (TGFBR2) in Colorectal Cancer, 2015, PLOS ONE.

Julien Taiebet Claire Gallois, Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer, 2020, National library of medicine, Volume 12(9): 2679.

K

K Malinowsky, U Nitsche, K-P Janssen, F G Bader, C Späth, E Drecol, G Keller, H Höfler, J Slotta-Huspenina, and K-F Becker, Activation of the PI3K/AKT pathway correlates with prognosis in stage II colon cancer, 2014, National library of medicine, Volume 110(8): 2081–2089.

Karen Simon, Colorectal cancer development and advances in screening, 2016, National library of medicine, Volume 11: 967–976.

Kypros Zenonoset Katy Kyprianou, RAS signaling pathways, mutations and their role in colorectal cancer, 2013, National library of medicine, Volume 5(5): 97–101.

L

Lijing Yao, Yu GyoungTak, Benjamin P. Berman, and Peggy J. Farnhama, Functional annotation of colon cancer risk SNPs, publieeenligne 30 September 2014, National Library of Medicine, Volume 5: 5114.

Linda Rabeneck, Susan Horton, Ann G Zauber, and Craig Earle, Chapter 6Colorectal Cancer, 2015, National library of medicine, Volume 3.

Ling X. Shen, James P. Babilion, et Vincent P. Stanton, Jr. Single-nucleotide polymorphisms can cause different structural folds of mRNA, 1999, National library of medicine, Volume 96(14): 7871–7876.

Liza Teresa Rozario, Tanima Sharker, Tasnin Akter Nila, *In silico* analysis of deleterious SNPs of human MTUS1 gene and their impacts on subsequent protein structure and function, 2021, PLOS ONE.

Lu Zhang, Jerry W Shay, Multiple Roles of APC and its Therapeutic Implications in Colorectal Cancer, 2017, National library of medicine, Volume 109(8).

Lucie Demontoux, Rôle de l'hypotonie dans la réponse à la chimiothérapie intra-péritonéale : étude des effets sur la mort des cellules cancéreuses et la mort immunogène induite.pdf, Biochimie, Biologie Moléculaire. Université Bourgogne Franche-Comté, le vendredi 9 novembre 2018.

M

M. Elisabeth Del Giudice, Emily T. Vella, Amanda Hey, Marko Simunovic, William Harris, Cheryl Levitt, Systematic review of clinical features of suspected colorectal cancer in primary care, 2014, National library of medicine, Volume 60 (8): e405–e415.

Magdalena C Liebl, Thomas G Hofmann, The Role of p53 Signaling in Colorectal Cancer, 2021, National library of medicine, Volume 13(9):2125.

Maka Kekelidze, Luigia D’Errico, Michele Pansini, Anthony Tyndall, et Joachim Hohmann, Colorectal cancer: Current imaging methods and future perspectives for the diagnosis, staging and therapeutic response evaluation, 2013, National Library Of Medicine, Volume 19(46): 8502–8514.

Maria S Pino, Daniel C Chung, The chromosomal instability pathway in colon cancer, 2010 Jun Gastroenterology, Volume 138 (6):2059-72.

Matej Horvat, Uroš Potočnik, Katja Repnik, Rajko Kavalar, and Borut Štabuc, Single Nucleotide Polymorphisms as Prognostic and Predictive Factors of Adjuvant Chemotherapy in Colorectal Cancer of Stages I and II, 2016 National library of medicine, Volume 2016, Article ID 2139489, 10 pages.

Matthias F. Häfner^{a,b}, et Jürgen Debus, Radiotherapy for Colorectal Cancer: Current Standards and Future Perspectives, 2016, National library of medicine, Volume 32(3): 172–177.

Mauricio Burotto, Victoria L. Chiou, Jung-Min Lee et Elise C. Kohn, 2015, National Library Of Medicine, Volume 120(22): 3446–3456.

Md. Shahadat Hossain, Arpita Singha Roy et Md. Sajedul Islam, *in silico* analysis predicting effects of deleterious SNPs of human RASSF5 gene on its structure and functions, 2020, National Library Of Medicine, Volume 10: 14542.

Medha Bhagwat, Searching NCBI’s dbSNP database, 2011, National Library of Medicine.

Michael J. Thun, John Oliver DeLancey, Melissa M. Center, Ahmedin Jemal, et Elizabeth M. Ward, The global burden of cancer: priorities for prevention, 2010, National Library Of Medicine, Volume 31(1): 100–110.

Midgley, R., and Kerr, D. Colorectal cancer, 1999, Lancet 353, 391–399.

Mirza Jawad UI Hasnain, Muhammad Shoaib, Salman Qadri, Bakhtawar Afzal, Tehreem Anwar, Syed Hassan Abbas, Amina Sarwar, Hafiz Muhammad Talha Malik, Muhammad

Tariq Pervez. Computational analysis of functional single nucleotide polymorphisms associated with SLC26A4 gene, 2020, National library of medicine, Volume15 (1): e0225368.

Mohammed Alanazi, Zainularifeen Abduljaleel, Wajahatullah Khan, Arjumand S. Warsy, Mohamed Elrobh Zahid Khan, Abdullah Al Amri, Mohammad D Bazzi, *In Silico* Analysis of Single Nucleotide Polymorphism (SNPs) in Human β -Globin Gene, 2011, PLOS ON.

Mohammad reza Nassiri, Mohammad Mahdi Kooshyar, Zahra Roudbar, Morteza Mahdavi, Mohammad Doosti, Genes and SNPs Associated with Non-hereditary and Hereditary Colorectal Cancer, Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 2013, Volume 14, 5609-14.

Mohammed Nimir, Mohamed Abdelrahim, Mahil Abdalla1, Wala Eldin Ahmed, Muhanned Abdullah, Muzamil Mahdi Abdel Hamid, *In silico* analysis of single nucleotide polymorphisms (SNPs) in human FOXC2 gene,2017, National library of medicine, Volume 6: 243.

N

Naresh Bellam et Boris Pasche, TGF- β Signaling Alterations and Colon Cancer,2010, Cancer Genetics, Cancer Treatment, and Research.

Nor Adzimah Johdiet Nur Fazilah Sukor, Colorectal Cancer Immunotherapy: Options and Strategies, Frontier in Immunology, 2020.

P

Pablo Vega, FátimaValentín, JoaquínCubiella. Colorectal cancer diagnosis: Pitfalls and opportunities. World J GastrointestOncol 2015; volume 7(12): 422-433.

Patrick E. Young et Craig M. Womeldorph, Colonoscopy for Colorectal Cancer Screening, 2013, National library of medicine, Volume 4(3): 217–226.

PDQ Adult Treatment Editorial Board. Colon Cancer Treatment (PDQ): Patient Version. 2022 Apr 6. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002.

R

R Jones, Primary care research and clinical practice: gastroenterology, 2008, National library of medicine, Volume 84(995):454-8.

Rachel M Mc Quade, VansaStojanovska, Joel C Bornstein, KulmiraNurgali, Colorectal Cancer Chemotherapy: The Evolution of Treatment and New Approaches, 2017, National library of medicine, Volume 24 (15):1537-1557.

Renée van Amerongen, Roe Nusse, Towards an integrated view of Wnt signaling in development, 2009, National library of medicine, Volume 136(19):3205-14.

Rozario LT, Sharker T, Nila TA. *In silico*, analysis of deleterious SNPs of human MTUS1 gene and their impacts on subsequent protein structure and function. 2021, PLOS ONE,16(6):e0252932.

Ryan Hunt, Zuben E Sauna, Suresh V Ambudkar, Michael M Gottesman, Chava Kimchi-Sarfaty, Silent (synonymous) SNPs: should we care about them, 2009, National library of medicine, Volume 578:23-39.

S

S Ekins, J Mestres, et B Testa, *In silico* pharmacology for drug discovery: applications to targets and beyond, 2007, National Library Of Medicine, Volume 152(1): 21–37.

Sajal Kumar Halder , Md. Oliullah Rafi , Esha Binte Shahriar , Sarah Albogami ,Ahmed M. El-Shehawi , S.M. Muktasid Ud Daullah , Mahbubul Kabir Himel ,Talha Bin Emran, Identification of the most damaging nsSNPs in the human CFL1 gene and their functional and structural impacts on cofilin-1 protein, 2022,ScienceDirect, Volume 819.

Samira Negrichi, SalimaTaleb, Hereditary, environmental, and dietary risk factors of colorectal cancer: a case-control study in the Algerian East, 2021, National library of medicine, Volume 28(10):12372-12381.

Sarah Hunter, Rolf Apweiler, Teresa K. Attwood, Amos Bairoch, Alex Bateman, David Binns, Peer Bork, Ujjwal Das, Louise Daugherty, Lauranne Duquenne, Robert D. Finn, Julian Gough, Daniel Haft, Nicolas Hulo, Daniel Kahn, Elizabeth Kelly, Aurélie Laugraud, Ivica Letunic, David Lonsdale, Rodrigo Lopez, Martin Madera, John Maslen, Craig McAnulla, Jennifer McDowall, Jaina Mistry, Alex Mitchell, Nicola Mulder, Darren Natale, Christine Orengo, Antony F. Quinn, Jeremy D. Selengut, Christian J. A. Sigrist, Manjula Thimma, Paul D. Thomas, Franck Valentin, Derek Wilson, Cathy H. Wu, et Corin Yeats, InterPro: the integrative protein signature database, 2009, National library of medicine, Volume 37 D211–D215.

Schork NJ, Fallin D, Lanchbury S. Single nucleotide polymorphisms and the future of genetic epidemiology. 2000, Clin Genet, Volume 58: 250–264.

Shigeo Koido, Toshifumi Ohkusa, Sadamu Homma, Yoshihisa Namiki, Kazuki Takakura, Keisuke Saito, Zensho Ito, Hiroko Kobayashi, Mikio Kajihara, Kan Uchiyama, Seiji Arihiro, Hiroshi Arakawa, Masato Okamoto, Jianlin Gong, Hisao Tajir, Immunotherapy for colorectal cancer; *World J Gastroenterol*;2013; Volume 19, 46.

Shing Yau Tam and Vincent W. C. Wu, A Review on the Special Radiotherapy Techniques of Colorectal Cancer, 2019, National library of medicine, Volume 9: 208.

Simon Pernot, Magali Terme, Thibault Voron, Oriane Colussi, Elie Marcheteau, Eric Tartour, and Julien Taieb, Colorectal cancer and immunity: What we know and perspectives, 2014, , National library of medicine, Volume 20(14): 3738–3750.

Stine Aske Danielsen, Peter Wold Eide, Arild Nesbakken, Tormod Guren, Edward Leithe, Ragnhild A Lothe, Portrait of the PI3K/AKT pathway in colorectal cancer, 2015, National library of medicine, Volume 1855(1):104-21.

Suzanne Kosmider and Lara Lipton, Adjuvant therapies for colorectal cancer, 2007, National library of medicine, Volume 13 (28): 3799–3805.

T

Tomonori Akagi, Masafumi Inomata, Essential advances in surgical and adjuvant therapies for colorectal cancer 2018-2019, 2020, National library of medicine, Volume 4(1):39-46.

Tuğba Kaman, Ömer Faruk Karasakal, Ebru Özkan Oktay,³ Korkut Ulucan,^{4,5} and Muhsin Konuk, *In silico* approach to the analysis of SNPs in the human APAF1 gene, National Library Of Medicine, Volume 43(6): 371–381.

V

Vasily Ramensky, Peer Bork et Shamil Sunyaev, Human non-synonymous SNPs: server and survey, 2002, National library of medicine, Volume 30(17): 3894–3900.

Virginia G Kaklamani, Boris Pasche, Role of TGF-beta in cancer and the potential for therapy and prevention, 2004, National library of medicine, Volume 4(4):649-61.

Yoshiro Itatani, Kenji Kawada, et Yoshiharu Sakai, Transforming Growth Factor- β Signaling Pathway in Colorectal Cancer and Its Tumor Microenvironment, 2019, International Journal Molecular Sciences, Volume 20(23), 5822.

X

Xiao-Lan Li, Jianbiao Zhou, Zhi-Rong Chen, and Wee-Joo Chng, p53 mutations in colorectal cancer- molecular pathogenesis and pharmacological reactivation, 2015, National library of medicine, Volume 21(1): 84–93.

Xuan Sun, Jian Suo et Jun Yan, Immunotherapy in human colorectal cancer: Challenges and prospective, 2016, National library of medicine, Volume 22(28): 6362–6372.

Y

Yanfei Xu, Boris Pasche, TGF- β signaling alterations and susceptibility to colorectal cancer, 15 April 2007, Human Molecular Genetics, Volume 16, Issue R1, Pages R14–R20.

Yongsheng Huang, Wenting Wu, Meng Nie, Chuang Li, et Lin Wang, SMAD7 polymorphisms and colorectal cancer risk: a meta-analysis of case-control studies2016, National library of medicine, Volume 7(46): 75561–75570.

Yoshiro Itatani, Kenji Kawada, et Yoshiharu Sakai, Transforming Growth Factor- β Signaling Pathway in Colorectal Cancer and Its Tumor Microenvironment, 2019, International Journal Molecular Sciences, Volume 20(23), 5822.

Z

Zahra Koveitypour, Farnoush Panahi, Mehrdad Vakilian, Maryam Peymani, Farzad Seyed Forootan, Mohammad Hossein Nasr Esfahani, Kamran Ghaedi, Signaling pathways involved in colorectal cancer progression, 2019, National library of medicine, Volume 9:97.

Chapitre VII : Annexe

Annexe :**Annexe 01 :** Analyse *in silico* des nsSNP de TGFBR2.

SNP ID	Position d'acides aminés	Prédictions du SIFT	Scores de SIFT	MSC	Prédictions de polyphen-2	Scores de polyphen-2	Prédiction de provea n	Scores de provea n	Prédiction de PANTHER	Scores de PANTHER	SNA P2
rs933114782	M1V	Délétère	0.0	4.32	Benign	0.323	Neutre	-0.163	Pro.dam	0.85	-77
rs778651386	M1K	Délétère	0.0	4.32	Poss.dam	0.717	Neutre	-0.196	Pro.dam	0.85	-23
rs565502802	G2C	Délétère	0.0	4.32	Pro.dam	1	Neutre	0.418	Pro. ben	0.19	-27
rs780267559	R3Q	Délétère	0.0	4.32	Benign	0.305	Neutre	-0.205	Poss. dam	0.5	-5
rs780267559	R3P	Délétère	0.0	4.32	Benign	0.410	Neutre	0.048	Poss.dam	0.5	59
rs777080264	G8D	délétère	0.0	4.32	Pro.dam	1	Neutre	0.048	Pro. ben	0.19	89
rs920370571	L9R	délétère	0.0	4.32	Poss.dam	0.769	Neutre	-0.054	Pro.dam	0.74	75
rs1201208132	P11T	délétère	0.0	4.32	Benign	0.319	Neutre	-0.039	Pro.ben	0.27	62
rs1206093523	P11L	délétère	0.0	4.32	Benign	0.158	Neutre	-0.137	Pro. ben	0.27	76
rs769700663	H13R	délétère	0.0	4.32	Benign	0.93	Neutre	-0.455	Pro. ben	0.19	57
rs1437593960	H13Q	délétère	0.0	4.32	Benign	0.001	Neutre	-0.323	Pro. ben	0.19	48
rs1182907194	V15F	délétère	0.0	4.32	Poss.dam	0.807	Neutre	-0.170	Pro. ben	0.19	42
rs1234963515	T18M	délétère	0.0	4.32	Pro. dam	0.983	Neutre	-0.203	Poss. dam	0.5	47
rs763085648	R19L	délétère	0.0	4.32	Benign	0.001	Neutre	0.314	Poss. dam	0.5	70
	R19H	délétère	0.0	4.32	Pro. dam	0.964	Neutre	-0.254	Poss. dam	0.5	62
rs1037753551	I20N	délétère	0.0	4.32	Poss. dam	0.826	Neutre	-0.286	Pro. ben	0.19	59
rs767407566	S22C	délétère	0.0	4.32	Poss.dam	0.826	Neutre	-0.318	Pro. dam	0.57	21
rs775405890	I24T	délétère	0.0	4.32	Benign	0.180	Neutre	-0.368	Pro.ben	0.19	11
rs1410470306	P25S	délétère	0.0	4.32	Benign	0.319	Neutre	-0.273	Poss.dam	0.5	24
rs764160271	P26S	délétère	0.0	4.32	Benign	0.180	Neutre	-0.084	Pro. ben	0.27	51
rs1225583022	V28F	délétère	0.0	4.32	Benign	0.002	Neutre	-0.456	Poss.dam	0.5	31
rs1269086905	K30R	délétère	0.0	4.32	Benign	0.001	neutre	-0.179	Pro. ben	0.19	33
rs761400349	S31A	délétère	0.0	4.32	Benign	0.000	Neutre	-0.224	Pro. ben	0.19	1
rs1451110889	M35T	délétère	0.0	4.32	Benign	0.000	Neutre	-0.259	Pas	pas	20

rs14091064 24	A37T	délétère	0.0	4.32	Benign	0.000	Neutre	-0.161	-	-	-75
rs61732532	D40N	délétère	0.0	4.32	Benign	0.000	Neutre	-0.007	-	-	-39
rs11650347 65	D40E	délétère	0.0	4.32	Benign	0.000	Neutre	0.241	-	-	-68
rs14682319 7	E41G	délétère	0.0	4.32	Benign	0.008	Neutre	-0.185	-	-	67
rs20011144 3	S46R	délétère	0.0	4.32	Benign	0.172	Neutre	0.080	-	-	-20
rs12371183 70	S46R	délétère	0.0	4.32	Benign	0.172	Neutre	0.080	-	-	-20
rs75115259 4	C47Y	délétère	0.0	4.32	Benign	0.000	Neutre	-0.807	-	-	-9
	C47S	délétère	0.0	4.32	Benign	0.005	Neutre	-0.607	-	-	18
rs78152910 8	R49K	délétère	0.0	4.32	Benign	0.000	Neutre	0.028	-	-	-20
rs55744931 4	A51P	délétère	0.0	4.32	Benign	0.000	Neutre	-0.487	-	-	-22
rs13930830 2	H52R	délétère	0.0	4.32	Benign	0.000	Neutre	0.213	-	-	25
rs55590432 9	R55K	délétère	0.0	4.32	Benign	0.000	Neutre	-0.035	-	-	-36
rs13826221 9	H56N	délétère	0.0	4.32	Benign	0.021	Neutre	0.265	-	-	13
rs12487438 95	H56R	délétère	0.0	4.32	Benign	0.021	Neutre	-0.029	-	-	31
rs11841562 02	I57V	toléré	1	4.32	Benign	0.000	Neutre	-0.162	-	-	-80
rs98409869 9	D60N	délétère	0.0	4.32	Pro. dama	0.985	Neutre	0.364	Pro. ben	0.27	47
rs17025864	M61V	délétère	0.0 5	3.69	Benign	0.000	Neutre	-0.642	Pro. ben	0.19	-3
	M61L	toléré	1	3.69	Benign	0.000	Neutre	0.061	Pro. ben	0.19	-42
rs96966685 9	I62V	toléré	0.1 3	3.69	Benign	0.000	Neutre	-0.075	Pro. ben	0.13	-44
rs78028043 3	T64S	toléré	0.7 9	3.69	Benign	0.000	Neutre	0.004	Prob. ben	0.27	-24
rs14627711 6	T64N	toléré	0.2 3	3.69	Benign	0.047	Neutre	-0.536	Pro. ben	0.27	10
rs13056534 33	N67S	toléré	0.7 4	3.69	Benign	0.000	Neutre	0.548	Poss. dam	0.5	-68
rs74923963 2	G68C	délétère	0.0 1	3.69	Pro. dam	0.987	Neutre	-1.516	Poss. dam	0.5	20
	G68S	délétère	0.0 4	3.69	Benign	0.019	Neutre	-0.673	Poss. dam	0.5	-76
rs77048227 5	G68A	toléré	0.3 1	3.69	Benign	0.181	neutre	-0.542	Poss. dam	0.5	-2
rs75923110 2	A69V	toléré	0.0 2	3.58	Benign	0.000	Neutre	-0.918	Poss. dam	0.5	-60
rs76719178 3	K77T	toléré	0.2 1	3.42	Pro. dam	0.999	Neutre	-2.490	Pro. dam	0.57	-15
rs11923663 81	D80N	délétère	0.0	3.42	Pro. dam	0.989	Neutre	-1.807	Pro. dam	0.57	-19
rs54942910 4	D80V	délétère	0.0	3.42	Pro. dam	1	Délète re	-4.280	Pro. dam	0.57	74
rs20092484	V81M	toléré	0.0	3.42	Poss. dam	0.924	Neutre	-1.051	Pro. ben	0.27	-54

9			8								
rs1170423783	T85S	toléré	0.24	3.42	Benign	0.024	Neutre	-0.170	Pro. ben	0.27	-58
rs1432089303	N88S	toléré	0.70	3.42	Benign	0.125	Neutre	-0.691	Pro. dam	0.57	-45
rs1301512235	S91C	délétère	0.01	3.42	Poss. dam	0.951	Neutre	-0.555	Pro. ben	0.27	-3
rs1405785027	N95K	délétère	0.02	3.34	Poss. dam	0.775	Neutre	-2.479	Pro. dam	0.57	8
rs764941621	S97N	toléré	0.54	3.34	Benign	0.005	Neutre	-0.097	Pro. ben	0.27	-83
rs754370908	I101V	toléré	0.66	3.34	Benign	0.055	Neutre	-0.255	Poss. ben	0.5	-72
	I101L	toléré	0.97	3.34	Poss. dam	0.475	Neutre	-0.592	Poss. ben	0.5	-57
rs913573840	I101T	toléré	0.09	3.34	Benign	0.120	Neutre	-1.247	Poss. ben	0.5	-37
rs765447350	Q106H	toléré	0.21	3.34	Benign	0.000	Neutre	-0.932	Pro. ben	0.19	-21
rs1215812419	Non-sens	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
rs766473954	E118K	toléré	0.4	3.11	Benign	0.003	Neutre	-0.980	Pro. ben	0.19	2
rs1182342277	E118G	toléré	0.2	3.11	Benign	0.000	Neutre	0.203	Pro. ben	0.19	-4
rs1242885838	I120V	toléré	0.2	3.11	Benign	0.003	Neutre	-0.145	Pro. dam	0.57	-95
rs1223065891	L122V	délétère	0.03	3.11	Benign	0.024	Neutre	0.404	Pro. ben	0.27	-83
rs1473367944	E123G	délétère	0.02	3.11	Poss. dam	0.908	Neutre	-2.274	Pro. dam	0.57	45
rs144137785	C126Y	délétère	0.0	3.11	Pro. dam	1	Délétère	-6.186	Pro. dam	0.78	77
rs777472799	H127L	délétère	0.58	3.11	Poss. dam	0.843	Délétère	-4.429	Pro. dam	0.57	-39
rs756999639	Y133H	toléré	0.49	3.34	Poss. dam	0.951	Neutre	-1.442	Pro. ben	0.27	-53
rs778838598	H134D	toléré	0.86	3.34	Benign	0.020	Neutre	-0.207	Poss. dam	0.5	8
	H134N	toléré	0.46	3.34	Poss. dam	0.605	Neutre	-1.168	Poss. dam	0.5	-4
rs771551560	E139Q	toléré	0.25	3.34	Benign	0.048	Neutre	-0.389	Pro. ben	0.27	-35
rs779603895	A141V	toléré	0.41	3.33	Benign	0.002	Neutre	-0.042	Prob. ben	0.27	-45
	A141D	toléré	0.13	3.33	Benign	0.051	Neutre	-0.293	Pro. ben	0.27	-6
rs540920930	S143P	toléré	0.32	3.33	Pro. dam	0.986	Neutre	-2.046	Pro. dam	0.57	77
rs1347722182	P144S	toléré	0.25	3.33	Benign	0.000	Neutre	1.197	Pro. ben	0.19	-47
rs768385200	M148L	toléré	0.57	3.47	Poss. dam	0.623	Neutre	-1.571	Pro. dam	0.74	39
rs1202323737	M148K	délétère	0.02	3.47	Pro. dam	0.999	Neutre	-2.325	Pro. dam	0.74	66
rs12631241	M148I	toléré	0.1	3.47	Poss. dam	0.793	Neutre	-2.012	Pro. dam	0.74	22

93			7								
rs776374040	K149M	délétère	0.01	3.47	Pro. dam	0.971	Neutre	-1.178	Pro.ben	0.27	35
rs776374040	K149R	toléré	0.23	3.47	Benign	0.002	Neutre	-0.118	Pro.ben	0.27	-44
rs1389197358	E150K	délétère	0.02	3.41	Benign	0.055	Neutre	-1.284	Pro. dam	0.57	-11
rs762282124	E150G	délétère	0.01	3.41	Poss. dam	0.814	Délétère	-2.732	Pro.dam	0.57	25
rs770216059	P154A	toléré	0.68	3.32	Benign	0.000	Neutre	0.569	Pro.ben	0.19	-46
rs146497045	T157A	toléré	0.35	3.16	Benign	0.075	Neutre	-0.484	Poss. dam	0.5	-40
rs1402755105	T157I	toléré	0.58	3.16	Benign	0.012	Neutre	0.407	Poss.dam	0.5	-34
rs377455599	M160V	toléré	0.17	3.27	Benign	0.005	Neutre	0.157	Poss.dam	0.5	-60
rs1199303428	E167K	toléré	0.29	3.02	Pro. dam	0.996	Neutre	-1.867	Pro. dam	0.57	43
rs759498108	N169H	délétère	0.0	3.02	Pro.dam	1	Délétère	-3.929	Pro.dam	0.85	-2
rs767805920	D170E	toléré	1	3.02	Benign	0.117	Neutre	-0.597	Poss. dam	0.5	-57
rs1346274891	S175P	toléré	0.23	3.06	Benign	0.001	Neutre	-0.353	Poss.dam	0.5	-74
rs757051948	E176V	toléré	0.24	3.06	Benign	0.156	Neutre	-1.379	Poss.dam	0.5	-37
rs1203996192	N182Y	délétère	0.03	3.02	Benign	0.277	Neutre	-2.133	Pro.ben	0.27	Neutre 0
rs1014929115	N182S	toléré	0.86	3.02	Benign	0.000	Neutre	-0.283	Pro. ben	0.27	-90
rs891238058	D184A	toléré	0.6	3.02	Benign	0.005	Neutre	-0.470	Poss. dam	0.5	-58
rs1252013911	L185S	toléré	0.9	3.02	Benign	0.005	neutre	0.353	Pro.ben	0.27	-80
rs1385327750	L187P	toléré	0.29	3.02	Benign	0.001	Neutre	2.083	Pro. ben	0.27	-60
rs770804409	Q191R	toléré	0.43	3.02	Benign	0.039	Neutre	-0.712	Pro. ben	0.27	-26
rs1266079634	V192M	délétère	0.01	3.02	Pro. dam	0.999	Neutre	-1.593	Pro.dam	0.57	-8
rs779052721	V192A	délétère	0.01	3.02	Pro. dam	0.995	Neutre	-1.977	Pro. dam	0.57	3
rs1177473314	T193I	toléré	0.41	3.02	Benign	0.004	Neutre	0.240	Poss. dam	0.5	-32
rs759362407	G194R	toléré	0.38	3.02	Poss. dam	0.475	Neutre	-0.813	Pro. ben	0.27	-21
rs767581059	S196G	toléré	0.06	3.01	Poss. dam	0.467	Délétère	-3.189	Poss.dam	0.5	-1
rs1371331911	L197F	délétère	0.01	3.01	Pro. dam	0.994	Délétère	-3.197	Pro.dam	0.57	15
rs752627750	L197P	délétère	0.01	3.01	Pro. dam	1	Délétère	-5.351	Pro. dam	0.57	-8
rs1387250073	P200L	toléré	0.54	3.19	Benign	0.001	Neutre	-0.550	Poss.dam	0.5	-72
rs76351300	S206Y	toléré	0.1	3.01	Benign	0.013	Neutre	-0.917	Pro.ben	0.19	-24

4			3								
rs376358046	V207I	toléré	0.33	3.02	Benign	0.058	Neutre	-0.328	Pro. dam	0.57	-85
rs1371905176	I209F	toléré	0.18	3.02	Benign	0.000	Neutre	-1.729	Pro. ben	0.27	-75
	I209L	toléré	0.76	3.02	Benign	0.000	Neutre	-0.422	Pro. ben	0.27	-88
rs368346624	F211I	toléré	0.34	3.04	Pro.dam	1	Délète re	-4.621	Pro.dam	0.74	-6
rs973407277	C213G	toléré	0.61	3.04	Benign	0.079	Délète re	-3.552	Poss.dam	0.5	-37
rs758703490	R215C	délète re	0.0	3.02	Pro. dam	1	Délète re	-5.197	Pro.dam	0.78	-7
rs780542125	R215H	délète re	0.01	3.02	Pro. dam	0.971	Délète re	-3.059	Pro.dam	0.78	-56
rs1270027856	N217K	Tolé ré	0.21	3.06	Benign	0.000	Neutre	-0.537	Pro. ben	0.19	-58
rs61762550	R218W	délète re	0.0	3.06	Pro. dam	0.999	Délète re	-4.635	Pro.dam	0.57	64
rs748437880	R218Q	délète re	0.03	3.06	Benign	0.259	Neutre	-1.640	Pro. dam	0.57	-44
rs1431838247	S224L	toléré	0.70	3.19	Benign	0.003	Neutre	-1.602	Pro.ben	0.19	-77
rs1162997625	W226R	toléré	0.35	3.25	Benign	0.032	Délète re	-6.334	Pro. dam	0.74	-53
rs773431795	G229S	toléré	0.75	3.31	Benign	0.000	Neutre	0.075	Pro. ben	0.19	-82
rs1233710052	K230R	toléré	0.45	3.31	Poss. dam	0.804	Neutre	-0.600	Pro.dam	0.57	-69
rs1295365314	T231A	toléré	0.53	3.31	Benign	0.000	Neutre	-0.433	Pro. ben	0.13	-71
rs775640617	R232W	délète re	0.0	3.24	Pro. dam	0.998	Neutre	-2.627	Poss. dam	0.5	5
rs371209879	R232Q	toléré	0.21	3.24	Poss. dam	0.880	Délète re	-0.195	Poss. dam	0.5	-56
rs1288771489	L234V	toléré	0.47	3.24	Benign	0.364	Neutre	-0.573	Pro.ben	0.27	-61
	L234F	toléré	0.72	3.24	Benign	0.124	Neutre	-0.890	Pro. ben	0.27	-40
rs763709160	M235V	toléré	0.20	3.24	Benign	0.000	Neutre	-0.710	Poss.dam	0.5	-53
rs1427971419	S238N	toléré	0.23	3.24	Poss. dam	0.454	Neutre	-0.867	Poss.dam	0.57	-82
rs764821003	E239K	toléré	0.15	3.24	Benign	0.018	Neutre	-1.724	Pro. ben	0.19	-33
rs1249003122	H240N	toléré	0.48	3.03	Benign	0.000	Neutre	0.164	Pro.ben	0.27	-22
rs1252128858	H240R	toléré	0.41	3.03	Benign	0.000	Neutre	-0.015	Pro.ben	0.27	-27
rs758827786	H240Q	toléré	0.42	3.03	Benign	0.009	Neutre	-0.173	Pro. ben	0.27	-21
rs149141477	A242P	toléré	0.28	3.02	Benign	0.006	Neutre	-0.981	Pro. dam	0.57	-60
rs752110046	I243V	toléré	0.29	3.02	Benign	0.025	Neutre	-0.148	Pro.ben	0.27	-61
rs78169228	D248	toléré	0.5	3.02	Benign	0.026	Neutre	-1.814	Pro. dam	0.57	-49

2	N		1								
rs748195637	R249C	toléré	0.07	3.02	Pro. dam	0.995	Délétère	-2.722	Pro. dam	0.57	-27
rs112465572	R249H	toléré	0.16	3.02	Benign	0.003	Neutre	-0.386	Pro. dam	0.57	-47
rs202056618	I252V	toléré	0.16	3.02	Benign	0.032	Neutre	0.038	Pro. dam	0.57	-30
rs772053650	S254T	toléré	0.21	3.02	Poss. dam	0.454	Neutre	-1.653	Pro. dam	0.74	-25
rs150116445	T255M	délétère	0.03	3.02	Pro. dam	0.963	Délétère	-2.643	Pro. dam	0.57	-37
rs761231369	D272V	toléré	0.41	3.02	Poss. dam	0.735	Délétère	-4.376	Pro. dam	0.57	-31
rs1208408166	T273A	toléré	0.29	3.01	Benign	0.007	Neutre	-0.561	Pro. dam	0.57	-76
rs1278268899	L274V	toléré	0.85	3.02	Benign	0.024	Délétère	-0.909	Pro. dam	0.57	-90
rs1173580610	V275L	toléré	0.09	3	Poss. dam	0.833	Neutre	-1.894	Pro. dam	0.57	-1
rs1472336039	K277R	toléré	0.5	3	Poss. dam	0.802	Neutre	-1.281	Pro. dam	0.78	-34
rs1160016010	K277N	délétère	0.0	3	Pro. dam	0.997	Délétère	-3.995	Pro. dam	0.78	79
rs751948498	R279H	délétère	0.0	3	Pro. dam	1	Délétère	-4.450	Pro. dam	0.85	63
rs184297150	V283L	délétère	0.0	3	Pro. dam	0.997	Délétère	-2.832	Pro. dam	0.78	52
rs755317450	Y284H	délétère	0.0	3	Pro. dam	1	Délétère	-4.160	Pro. dam	0.57	70
rs767919854	Y284C	délétère	0.0	3	Pro. dam	1	Délétère	-5.497	Pro. dam	0.57	43
rs868549326	K289T	toléré	0.28	3.04	Benign	0.050	Neutre	-2.455	Pro. dam	0.57	-75
rs1412125264	Q290H	toléré	0.18	3.04	Benign	0.027	Neutre	-1.507	Pro. dam	0.57	-77
rs753184709	N291S	délétère	0.04	3.51	Benign	0.024	Neutre	-0.714	Pro. dam	0.57	-86
rs867285040	T292I	toléré	0.3	3.51	Poss. dam	0.899	Neutre	-1.935	Pro. dam	0.5	-33
rs139078984	S293L	délétère	0.0	3.62	Poss. dam	0.908	Délétère	-2.644	Pro. dam	0.57	-44
rs1415684178	T298I	toléré	0.18	3.03	Poss. dam	0.931	Délétère	-2.887	Pro. dam	0.78	-46
rs1228411775	V299A	délétère	0.0	3	Pro. dam	1	Délétère	-3.736	Pro. dam	0.78	48
rs757521476	A300S	délétère	0.0	3	Poss. dam	0.940	Délétère	-2.605	Pro. dam	0.85	-22
rs200679764	V301G	délétère	0.0	3	Pro. dam	1	Délétère	-6.545	Pro. dam	0.78	86
rs746824357	F304L	délétère	0.0	3	Pro. dam	0.996	Délétère	-5.603	Pro. dam	0.85	30
rs1318654289	F304S	délétère	0.0	3	Pro. dam	1	Délétère	-7.468	Pro. dam	0.85	56
rs1210616464	Y306C	toléré	0.14	3	Benign	0.304	Neutre	-1.939	Pro. dam	0.57	-71
rs12498166	E308D	toléré	0.8	3	Poss. dam	0.930	Neutre	-0.883	Pro. dam	0.74	-54

85			3								
rs374708133	Y309C	délétère	0.001	3	Pro.dam	1	Délète re	-5.393	Pro. dam	0.74	19
rs776497237	A310T	toléré	0.22	3	Benign	0.002	Neutre	-1.592	Pro. dam	0.57	-69
rs1254102909	D317N	toléré	0.18	3	Benign	0.325	Neutre	-2.306	Pro.ben	0.27	-45
rs748102367	I318V	toléré	0.11	3	Pro. dam	0.981	Neutre	-0.811	Pro.dam	0.74	-37
rs1260260285	I318T	délétère	0.0	3	Pro. dam	0.999	Délète re	-4.365	Pro.dam	0.74	1
rs1365040421	S320L	délétère	0.03	3	Poss. dam	0.529	Délète re	-3.742	Pro.dam	0.57	27
rs772678321	I322V	toléré	1	3	Benign	0.000	Neutre	0.567	Poss. dam	0.5	-91
rs751587466	N323S	toléré	0.11	3	Benign	0.060	Neutre	-1.392	Pro. dam	0.57	-77
rs766038199	E327V	délétère	0.0	3	Benign	0.160	Délète re	-5.441	Pro.dam	0.57	-40
rs773992892	N328H	délétère	0.0	3	Pro. dam	0.984	Délète re	-3.963	Pro. dam	0.78	-45
rs1383281802	I329V	délétère	0.01	3	Benign	0.019	Neutre	-0.405	Poss.dam	0.5	-93
rs1328891008	I329T	délétère	0.0	3	Pro.dam	0.999	Délète re	-4.122	Poss.dam	0.5	44
rs1274833112	Q331H	toléré	0.16	3	Benign	0.010	Neutre	-1.747	Pro.dam	0.57	-97
rs202168735	T334M	délétère	0.01	3	Pro.dam	1	Délète re	-3.787	Pro. dam	0.57	18
rs55751315	R338W	délétère	0.0	3	Pro. dam	1	Délète re	-7.228	Pro. dam	0.78	58
rs200361387	R338Q	délétère	0.03	3	Pro. dam	1	Délète re	-3.446	Pro. dam	0.78	50
	R338P	délétère	0.01	3	Pro. dam	1	Délète re	-6.017	Pro.dam	0.78	65
	R338L	délétère	0.01	3	Pro. dam	1	Délète re	-6.218	Pro.dam	0.78	53
rs3209742	E341V	toléré	0.05	3	Benign	0.126	Délète re	-3.219	Pro.ben	0.27	-21
rs754785934	G343A	toléré	0.28	3	Poss. dam	0.642	Neutre	-0.596	Pro. dam	0.57	-24
rs1335113103	nonsens	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
	W347C	délétère	0.0	3	Pro. dam	1	Délète re	-12.732	Pro. dam	0.85	37
rs781018006	L348V	délétère	0.0	3	Pro.dam	0.996	Délète re	-2.605	Pro.dam	0.85	43
rs769750420	A351T	toléré	0.08	3	Pro. dam	0.970	Délète re	-3.020	Pro.dam	0.57	-89
rs1429960106	F352L	délétère	0.02	3	Pro. dam	0.998	Délète re	-4.880	Pro. dam	0.57	53
rs148665451	A354T	toléré	0.05	3	Benign	0.070	Neutre	-0.845	Pro. ben	0.27	-82
rs376752333	A354V	délétère	0.03	3	Poss. dam	0.679	Neutre	-2.140	Pro.ben	0.27	-69
rs75921587	G356S	délétère	0.0	3	Pro.dam	1	Délète	-5.592	Pro. dam	0.85	62

5							re				
rs1332138742	G356D	délétère	0.0	3	Pro. dam	1	Délète re	-6.578	Pro.dam	0.85	87
rs775897166	Q359R	toléré	0.33	3	Poss.dam	0.537	Neutre	-1.565	Pro. dam	0.57	-74
	Q359L	toléré	0.60	3	Pro. dam	0.976	Délète re	-3.849	Pro. dam	0.57	-48
rs17854016	Nonse ns	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
rs752866783	T363M	délétère	0.03	3	Poss.dam	0.711	Neutre	-2.002	Poss.dam	0.5	-73
rs761991787	R364W	délétère	0.02	3	Pro. dam	0.998	Délète re	-3.511	Poss.dam	0.5	68
rs750658746	I367F	délétère	0.02	3	Pro. dam	1	Délète re	-3.166	Pro. dam	0.57	37
rs758614833	S368G	toléré	0.06	3	Benign	0.205	Délète re	-2.664	Pro. dam	0.74	-13
rs144701411	R373C	toléré	0.11	3	Benign	0.018	Neutre	4.110	Pro. ben	0.27	77
rs369450067	R373H	délétère	0.04	3	Poss. dam	0.796	Neutre	-0.839	Pro.ben	0.27	-5
rs756159556	S377R	toléré	0.36	3	Benign	0.134	Neutre	-1.767	Poss. dam	0.5	-83
rs777689025	L379I	toléré	0.68	3	Poss. dam	0.576	Neutre	-0.593	Pro.dam	0.57	-90
rs778467588	A380V	toléré	0.07	3	Poss.dam	0.569	Délète re	-2.612	Pro.dam	0.85	-42
rs370995723	G382A	délétère	0.0	3	Pro. dam	0.998	Délète re	-5.886	Pro. dam	0.85	65
rs189119533	H385D	délétère	0.01	3	Pro.dam	1	Délète re	-7.541	Pro.dam	0.57	83
rs1244365502	D389H	délétère	0.00	3	Pro. dam	1	Délète re	-5.734	Pro.dam	0.74	-29
rs149195553	D389E	toléré	1	3	Benign	0.140	Délète re	-2.690	Pro.dam	0.74	-91
rs777332888	T391A	toléré	0.79	3	Benign	0.153	Neutre	-2.280	Pro. dam	0.57	-72
rs1226482581	P392L	toléré	0.25	3	Benign	0.006	Délète re	-4.874	Pro. dam	0.74	-37
rs765447250	G394R	délétère	0.01	3	Pro. dam	0.998	Délète re	-4.935	Pro.dam	0.85	-46
	G394W	délétère	0.0	3	Pro. dam	1	Délète re	-5.969	Pro.dam	0.85	40
rs550421922	R395K	toléré	1	3	Pro.dam	0.963	Neutre	-1.031	Pro. dam	0.57	-60
	R395M	délétère	0.01	3	Pro. dam	0.992	Neutre	-2.397	Pro.dam	0.57	-20
rs927452109	I400V	délétère	0.02	3	Poss. dam	0.656	Neutre	-0.608	Pro.dam	0.74	-52
rs755967723	V401M	délétère	0.01	3	Pro. dam	0.999	Neutre	-1.500	Pro.dam	0.57	5
rs137908708	I410V	toléré	0.72	3	Poss. dam	0.918	Neutre	-0.262	Pro.dam	0.57	-79
rs111319732	I410S	délétère	0.00	3	Pro. dam	1	Délète re	-5.527	Pro.dam	0.57	65
rs14005651	I410M	délétère	0.0	3	Pro. dam	1	Délète	-2.584	Pro. dam	0.57	32

22							re				
rs1049576348	N414S	toléré	0.34	3	Benign	0.015	Neutre	-0.568	Pro. dam	0.57	-97
rs1036756776	F423L	toléré	0.73	3	Pro. dam	0.999	Délète re	-5.881	Pro. dam	0.85	78
rs1023568316	G424R	délétère	0.0	3	Pro. dam	1	Délète re	-7.848	Pro. dam	0.85	91
rs143095746	R428H	délétère	0.01	3	Benign	0.048	Délète re	-3.651	Pro. dam	0.57	48
	R428L	délétère	0.01	3	Poss. dam	0.946	Délète re	-4.949	Pro. dam	0.57	37
rs748480163	P431L	délétère	0.04	3	Benign	0.328	Délète re	-4.728	Pro. dam	0.57	-83
rs896940233	T432S	toléré	0.96	3	Benign	0.000	Neutre	1.254	Poss. dam	0.5	-96
	T432I	toléré	0.26	3	Benign	0.079	Délète re	-2.796	Poss. dam	0.5	-51
rs770352403	L433M	toléré	0.07	3	Pro. dam	0.999	Neutre	-0.998	Pro. dam	0.74	-81
rs771094273	R448G	délétère	0.0	3	Pro. dam	1	Délète re	-6.975	Pro. dam	0.85	79
rs1371233083	L455R	délétère	0.0	3	Pro. dam	1	Délète re	-5.979	Pro. dam	0.85	58
rs1355658397	M459V	toléré	0.32	3	Poss. dam	0.458	Neutre	0.979	Poss. dam	0.5	-71
rs1050833	V464A	toléré	0.19	3.12	Benign	0.016	Neutre	-1.990	Pro. ben	0.27	37
rs750318338	K468R	toléré	0.08	3	Pro. dam	1	Neutre	-2.195	Pro. dam	0.78	-34
rs758294183	Nosen s	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
rs775637046	Q469H	toléré	0.08	3	Pro. dam	1	Délète re	-3.356	Pro. dam	0.74	-9
rs750434928	V472I	toléré	1	3	Benign	0.138	Neutre	-0.500	Pro. dam	0.74	-56
rs1480594626	M475I	toléré	0.06	3	Pro. dam	0.980	Délète re	-2.709	Pro. dam	0.78	8
rs1218684641	M482I	toléré	1	3	Benign	0.001	Neutre	-1.078	Poss. dam	0.5	-80
rs144766594	Nosen s	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
rs1321865816	E491V	toléré	1	3	Benign	0.028	Délète re	-3.912	Poss. dam	0.5	16
rs1407331537	D494H	délétère	0.0	3	Poss. dam	0.482	Délète re	-2.894	Pro. ben	0.27	-42
rs772076729	D494G	délétère	0.01	3	Benign	0.001	Délète re	-3.228	Pro. ben	0.27	-53
	D494V	délétère	0.0	3	Benign	0.058	Délète re	-4.355	Pro. ben	0.27	-28
rs760797386	Y495F	délétère	0.0	3	Pro. dam	1	Délète re	-3.670	Pro. dam	0.85	9
rs900026603	G500S	toléré	0.46	3	Poss. dam	0.714	Neutre	-2.329	Pro. dam	0.74	-79
rs769682815	S501F	délétère	0.01	3	Pro. dam	0.994	Délète re	-3.740	Poss. dam	0.5	1
rs11824028	K502	toléré	0.0	3	Pro. dam	0.998	Délète	-2.879	Pro. dam	0.74	-12

24	N		8				re				
rs1180382801	V503L	délétère	0.01	3	Benign	0.005	Neutre	-1.706	Pro. dam	0.57	-85
rs1444024775	R504W	délétère	0.03	3	Pro. dam	1	Délète re	-3.261	Pro.dam	0.57	56
rs762756916	H506Y	délétère	0.04	3	Pro. dam	0.964	Délète re	-3.943	Pro. dam	0.57	30
rs767120937	M512L	toléré	0.18	3	Pro. dam	0.998	Neutre	-2.349	Pro. dam	0.85	0
	M512V	délétère	0.01	3	Pro. dam	1	délète re	-3.401	Pro. dam	0.85	-5
rs752444160	M512I	délétère	0.01	3	Pro. dam	1	Délète re	-3.334	Pro. dam	0.85	-3
rs891207290	K513R	toléré	0.98	3	Benign	0.299	Neutre	-0.673	Pro. dam	0.57	-95
rs754176932	V516M	délétère	0.0	3	Pro. dam	1	Délète re	-2.682	Pro. dam	0.78	-4
	V516L	délétère	0.0	3	Pro. dam	0.999	Délète re	-2.550	Pro.dam	0.78	-10
rs1305853447	R520Q	toléré	0.22	3	Pro. dam	1	Délète re	-2.922	Pro.dam	0.78	27
	R520L	délétère	0.01	3	Pro. dam	1	Délète re	-5.768	Pro. dam	0.78	55
rs200958264	R522Q	délétère	0.01	3	Pro. dam	1	Délète re	-3.663	Pro.dam	0.85	57
rs746373651	P526L	délétère	0.01	3	Pro. dam	0.998	Délète re	-6.175	Pro.dam	0.78	-22
rs772201128	F528L	toléré	0.64	3	Benign	0.000	Neutre	-0.317	Pro. ben	0.19	-63
rs780087626	N531S	toléré	0.92	3	Benign	0.004	Neutre	-0.511	Pro. ben	0.27	-78
rs747068726	H532Y	toléré	1	3	Pro. dam	0.996	Délète re	-5.476	Pro. dam	0.78	42
rs776851006	Nosen s	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
rs1378593393	I535T	délétère	0.01	3	Pro. dam	0.985	Délète re	-2.944	Poss. dam	0.5	-1
rs1166402557	M537I	toléré	0.33	3	Benign	0.000	Neutre	-0.778	Poss. dam	0.5	-70
rs1331629729	V538L	toléré	1	3	Benign	0.000	Neutre	0.863	Pro.dam	0.57	-92
rs370708687	T541S	délétère	0.02	3	Poss.dam	0.617	Délète re	-3.561	Pro.dam	0.85	-50
rs149847376	T541M	toléré	0.26	3	Pro. dam	0.990	Délète re	-5.116	Pro. dam	0.85	-11
rs775441401	H548D	toléré	0.18	3	Pro.dam	0.976	Délète re	-7.188	Pro.dam	0.78	-13
	H548Y	délétère	0.04	3	Poss.dam	0.737	Délète re	-4.715	Pro.dam	0.78	-74
rs201601508	L554I	délétère	0.0	3	Pro. dam	0.984	Neutre	-1.621	Pro. dam	0.57	-38
rs1196415682	Q557P	toléré	0.21	2.99	Pro. dam	0.999	Neutre	-2.142	Pro. dam	0.57	-14
	Q557R	toléré	0.25	2.99	Poss. dam	0.637	Neutre	-1.195	Pro. dam	0.57	-37
rs12752359	V559	délétère	0.0	2.99	Pro. dam	1	Délète	-2.724	Pro.dam	0.78	9

89	M		1				re				
rs1035228561	S564I	toléré	0.08	2.99	Benign	0.212	Délète re	-3.232	Pro.ben	0.27	-76
rs369806947	E565D	toléré	0.06	3.01	Benign	0.000	Neutre	-1.163	Pro.ben	0.27	-73
rs375226321	E567D	toléré	0.36	3.41	Benign	0.000	Neutre	-0.746	Poss. dam	0.5	-66
rs1178327690	D570E	toléré	0.08	3.54	Benign	0.004	Neutre	-1.600	Pro. dam	0.57	-58
rs752099306	L572F	délétère	0.02	3.54	Pro.dam	1	Neutre	-1.850	Pro.dam	0.57	27
rs755070814	S573L	délétère	0.0	4.32	Poss. dam	0.829	Neutre	-1.295	Pro.dam	0.57	-44
rs748418894	G574 W	délétère	0.0	4.32	Poss. dam	0.926	Neutre	-1.942	Poss. dam	0.5	49
rs112215250	S578T	délétère	0.0	4.32	Pro. dam	0.999	Neutre	-0.854	Pro.dam	0.57	-66
rs569635708	S578L	délétère	0.0	4.32	Pro. dam	1	Neutre	-1.927	Pro.dam	0.57	-13
rs1325892805	E580K	délétère	0.0	4.32	Pro. dam	0.997	Neutre	-2.047	Pro.dam	0.57	15
rs200642740	P583A	délétère	0.0	4.32	Pro. dam	0.989	Délète re	-2.875	Pro.dam	0.74	-7
rs768103695	G586S	délétère	0.0	4.32	Poss. dam	0.843	Neutre	0.611	Pro.ben	0.27	-49
rs761275220	T591A	Tolé ré	0.37	4.32	Benign	0.000	Neutre	-0.516	Poss. dam	0.5	-71
rs979710806	T591S	toléré	0.08	4.32	Benign	0.002	Neutre	0.074	Poss.dam	0.5	-94
rs772782677	K592T	délétère	0.0	4.32	Pro. dam	0.999	Neutre	-1.054	Pro. dam	0.57	13

Annexe 02 : Analyse *in silico* des nsSNP de SMAD7.

SNP ID	Position d'AA	Prédiction du SIFT	Score de SIFT	MSC	Prédiction du PROVEAN	Score de PROVEAN	Prédiction Du FATHMM	Score de FATHMM
rs746486558	R426Q	Délétère	0	4.32	Neutre	-0.488	Damage	-3.64
	R426P	Délétère	0	4.32	Neutre	-0.410	Damage	-3.68
rs770772156	R426W	Délétère	0	4.32	Délétère	-2.995	Damage	-3.71
rs1350246163	S425R	Délétère	0.03	3.65	Neutre	-0.937	Damage	-5.05
rs776390568	N424K	Délétère	0.04	3.33	Délétère	-4.036	Damage	-5.23
rs76172388	N424T	Délétère	0.04	3.33	Délétère	-3.635	Damage	-5.27
rs79500688	N424H	Tolérée	0.23	3.33	Délétère	-3.521	Damage	-5.18
rs765155533	F423L	Tolérée	1	3.33	Neutre	1.106	Damage	-4.43
rs1193638981	P416L	Délétère	0.00	3.07	Délétère	-8.793	Damage	-6.53
rs1396538194	C415Y	Délétère	0.04	3.07	Délétère	-9.673	Damage	-5.32
rs750585096	S414R	Délétère	0.01	3.07	Délétère	-4.397	Damage	-4.46
rs756158031	R409H	Délétère	0.00	3.07	Délétère	-4.397	Damage	-6.42
	R409L	Délétère	0.00	3.07	Délétère	-6.155	Damage	-6.41
rs200991750	T408P	Tolérée	0.24	3.07	Délétère	-2.653	Damage	-4.16
rs755148320	Y407S	Délétère	0.00	3.07	Délétère	-8.214	Damage	-6.45
rs779335580	C406S	Tolérée	0.22	3.07	Délétère	-5.173	Damage	-4.13

rs1323869243	Q405H	Tolérée	0.07	3.07	Neutre	-1.724	Damage	-5.17
rs748400062	Q405R	Tolérée	0.14	3.07	Neutre	-1.363	Damage	-5.09
rs185241768	G402V	Délétère	0.01	3.07	Délétère	-8.364	Damage	-6.10
rs1044710222	V395M	Délétère	0.01	3.07	Délétère	-2.544	Damage	-5.58
rs769514393	T391M	Tolérée	0.10	3.07	Délétère	-2.550	Damage	-5.17
rs1218370358	T391A	Tolérée	0.70	3.07	Neutre	-1.608	Damage	-5.10
	T391S	Tolérée	0.85	3.07	Neutre	0.031	Damage	-5.09
rs762653395	P389R	Tolérée	0.79	3.07	Délétère	-7.537	Damage	-4.36
	P389L	Tolérée	1.00	3.07	Délétère	-8.567	Damage	-3.52
rs761693983	H383R	Tolérée	0.35	3.07	Neutre	-1.348	Damage	-5.07
rs1420673474	P380L	Tolérée	0.32	3.17	Neutre	-1.957	Damage	-5.09
rs1027009314	P380S	Tolérée	0.77	3.17	Neutre	-0.786	Damage	-5.03
rs1352334210	R379Q	Tolérée	0.54	3.07	Neutre	-0.802	Damage	-5.14
rs759764449	R379W	Tolérée	0.09	3.07	Neutre	-2.291	Damage	-5.26
rs1325223642	A374V	Tolérée	0.48	3.07	Neutre	-2.485	Damage	-4.27
rs753170616	E372K	Tolérée	0.11	3.07	Neutre	-2.395	Damage	-4.31
	E372Q	Tolérée	0.45	3.07	Neutre	-1.971	Damage	-4.36
rs1019759799	D370E	Délétère	0.03	3.07	Délétère	-3.022	Damage	-5.29
rs1440107778	D370N	Tolérée	0.53	3.07	Délétère	-3.082	Damage	-5.42
rs199654760	F369L	Délétère	0.00	3.07	Délétère	-5.492	Damage	-5.64
rs1473277271	I366V	Tolérée	0.12	3.07	Neutre	-0.776	Damage	-5.28
rs1291764709	P362S	Tolérée	0.21	3.07	Délétère	-7.078	Damage	-4.82
rs1234480242	F361C	Tolérée	0.20	3.07	Neutre	-1.743	Damage	-4.26
rs1435625186	L356V	Tolérée	1.00	3.07	Neutre	-0.057	Damage	-5.09
rs745360242	T354M	Tolérée	0.02	3.07	Délétère	-3.190	Damage	-4.28
rs779543547	D351V	Tolérée	0.07	3.07	Délétère	-3.550	Damage	-5.12
rs749041820	D351N	Tolérée	1.00	3.07	Neutre	-0.011	Damage	-5.06
rs544986437	P350L	Tolérée	0.47	3.07	Délétère	-7.896	Damage	-5.10
rs1328219359	A345T	Tolérée	0.21	3.07	Neutre	-0.889	Damage	-4.16
rs1411957566	I342V	Tolérée	1.00	3.07	Neutre	0.510	Damage	-3.46
rs776752841	I340V	Délétère	0.00	3.07	Neutre	-0.554	Damage	-4.06
rs1434023475	Y338C	Tolérée	0.19	3.07	Délétère	-5.960	Damage	-4.26
rs944090062	S336C	Délétère	0.02	3.07	Délétère	-4.124	Damage	-4.67
rs759611060	R335H	Tolérée	0.23	3.07	Délétère	-4.571	Damage	-4.38
rs765537508	R335C	Tolérée	0.10	3.07	Délétère	-7.334	Damage	-4.39
rs752841218	V332M	Délétère	0.04	3.07	Neutre	-1.526	Damage	-5.45
rs1458425059	W331G	Délétère	0.00	3.07	Délétère	-12.005	Damage	-4.45
rs1273041053	G329D	Tolérée	0.43	3.07	Délétère	-5.980	Damage	-5.59
rs764398217	R325Q	Tolérée	0.34	3.07	Neutre	-1.913	Damage	-4.24
rs146041673	R325W	Délétère	0.03	3.07	Délétère	-5.463	Damage	-4.27
rs757895497	T324R	Tolérée	0.07	3.07	Neutre	-2.353	Damage	-4.28
	T324M	Délétère	0.04	3.07	Neutre	-2.486	Damage	-4.32
rs1189462465	Q322H	Tolérée	0.15	3.07	Neutre	-1.886	Damage	-5.21
rs201042785	C319W	Tolérée	0.18	3.07	Neutre	1.021	Damage	-5.11
rs1266367599	C319Y	Tolérée	1.00	3.07	Neutre	3.855	Damage	-5.09
rs748920993	S315R	Tolérée	0.87	3.07	Neutre	-2.344	Damage	-4.11
rs766483132	R314Q	Délétère	0.00	3.07	Délétère	-3.550	Damage	-6.40
rs1217343965	V310A	Délétère	0.03	3.07	Délétère	-2.900	Damage	-4.35
rs1271258535	S303W	Délétère	0.05	3.07	Délétère	-2.506	Damage	-4.36
	S303L	Tolérée	0.46	3.07	Neutre	-0.625	Damage	-4.29
rs1366824139	N302S	Tolérée	1.00	3.07	Neutre	-1.513	Damage	-4.10
rs1319353859	Q300R	Tolérée	0.18	3.07	Neutre	-2.350	Damage	-5.20
rs759712377	G299R	Tolérée	0.00	3.07	Délétère	-5.700	Damage	-5.80
rs1348073985	D289A	Délétère	0.02	3.07	Délétère	-6.167	Damage	-4.72
rs764363126	Y288C	Tolérée	0.08	3.07	Délétère	-6.521	Damage	-5.31
	Y288F	Tolérée	0.70	3.07	Délétère	-3.117	Damage	-5.05
rs1326669091	Y288H	Tolérée	0.21	3.07	Délétère	-2.671	Damage	-5.30

rs1446180023	P282A	Tolérée	0.72	3.07	Neutre	-2.428	Damage	-4.33
rs762235293	E281D	Tolérée	0.70	3.07	Neutre	-0.932	Damage	-5.17
rs369444426	Q280R	Tolérée	0.36	3.07	Neutre	-1.275	Damage	-5.09
rs756600509	C278G	Tolérée	0.44	3.07	Neutre	-0.797	Damage	-5.11
rs765808033	Y277C	Délétère	0.01	3.07	Délétère	-7.955	Damage	-4.37
rs1435523930	Y277H	Délétère	0.00	3.07	Délétère	-4.599	Damage	-4.35
rs147899611	T271M	Délétère	0.01	3.07	Délétère	-4.059	Damage	-5.26
rs1239210868	W267R	Délétère	0.00	3.07	Délétère	-13.037	Damage	-4.48
rs1302000807	A265T	Tolérée	0.12	3.07	Délétère	-3.606	Damage	-5.25
rs770834918	V263M	Tolérée	0.02	3.07	Neutre	0.039	Damage	-4.22
rs1277403888	C262F	Tolérée	0.00	3.07	Délétère	-10.378	Damage	-4.79
rs1230303450	S259L	Tolérée	0.10	3.07	Délétère	-3.393	Damage	-4.31
rs1269942710	R258Q	Tolérée	0.54	3.07	Neutre	0.141	Damage	-4.21
rs201671248	R258W	Tolérée	0.14	3.07	Délétère	-3.511	Damage	-4.26
rs376228389	G256E	Tolérée	1.00	3.07	Délétère	-2.538	Damage	-4.16
rs774690040	P255T	Tolérée	0.31	3.07	Neutre	-0.551	Damage	-4.17
rs762075771	E254G	Tolérée	0.22	3.07	Neutre	-1.764	Damage	-4.31
rs751275028	Q250R	Tolérée	0.50	3.07	Neutre	-0.994	Damage	-4.22
rs768022588	S249T	Tolérée	0.79	3.07	Neutre	-0.469	Damage	-4.17
rs1253070276	Y240C	Tolérée	0.17	3.07	Neutre	-1.214	Damage	-3.50
rs773511006	T238M	Délétère	0.01	3.22	Délétère	-2.654	Damage	-3.58
rs1309439637	G237R	Tolérée	0.04	3.07	Neutre	-1.726	Damage	-3.47
rs761099872	T235A	Tolérée	0.60	3.07	Délétère	-2.717	Damage	-3.50
rs141795046	A233T	Tolérée	1.00	3.07	Neutre	2.640	Damage	-3.39
rs1277828453	A228V	Tolérée	0.07	3.07	Neutre	-1.520	Damage	-3.48
rs1323362574	D227V	Délétère	0.05	3.09	Délétère	-4.530	Damage	-4.25
rs759989327	D224G	Tolérée	0.29	3.09	Neutre	-2.444	Damage	-4.29
rs1348386383	D224N	Tolérée	0.48	3.09	Neutre	-1.669	Damage	-4.29
rs147707423	T222P	Tolérée	0.15	3.07	Neutre	0.500	Damage	-4.28
	T222A	Tolérée	0.48	3.07	Neutre	-0.379	Damage	-4.26
rs746279932	P221L	Délétère	0.01	3.07	Délétère	-4.119	Damage	-4.16
rs756491153	P221T	Délétère	0.03	3.07	Délétère	-3.376	Damage	-4.23
rs749797833	M216T	Tolérée	0.70	3.09	Neutre	-1.412	Damage	-4.16
rs773965334	Y214H	Tolérée	0.32	3.07	Neutre	-1.831	Damage	-4.24
rs1396390415	P210A	Tolérée	0.19	3.07	Délétère	-6.407	Damage	-4.28
rs551446649	P209S	Tolérée	0.07	3.07	Délétère	-5.749	Damage	-4.29
	P209A	Tolérée	0.14	3.07	Délétère	-5.982	Damage	-4.25
	P209T	Délétère	0.05	3.07	Délétère	-5.851	Damage	-4.34
rs113899618	P208S	Délétère	0	3.07	Délétère	-6.234	Damage	-4.35
rs375674516	E203G	Tolérée	0.67	3.07	Neutre	0.087	Damage	-3.48
rs755279471	L201F	Délétère	0.04	3.07	Délétère	-2.773	Tolérée	-1.20
rs779292276	R200Q	Délétère	0	3.07	Délétère	-2.964	Tolérée	-1.29
rs753178236	L198F	Tolérée	0.75	3.07	Neutre	1.104	Tolérée	-0.52
rs1433758729	V191L	Délétère	0.03	3.07	Neutre	-0.918	Tolérée	-1.19
rs1440564354	P188T	Tolérée	0.28	3.07	Neutre	-1.716	Tolérée	-0.99
rs969653217	I186S	Tolérée	0.67	3.07	Neutre	1.047	Tolérée	-1
rs770774103	I186F	Tolérée	0.17	3.07	Neutre	-0.821	Tolérée	-1.11
rs148818548	G184R	Tolérée	0.36	3.07	Délétère	-2.879	Tolérée	-1.03
	G184R	Tolérée	0.36	3.07	Délétère	-2.879	Tolérée	-1.03
rs1192187417	E181D	Tolérée	0.22	3.07	Neutre	-1.191	Tolérée	-0.73
rs775286373	R176G	Tolérée	0.39	3.07	Délétère	-3.026	Tolérée	-1.08
rs762811026	K175T	Délétère	0.01	3.07	Délétère	-4.346	Damage	-1.65
rs773344484	V174I	Tolérée	0.09	3.07	Neutre	0.457	Tolérée	-1.10
	V174L	Tolérée	1	3.07	Neutre	1.468	Tolérée	-0.58
rs1013111934	E173K	Tolérée	0.07	3.07	Neutre	-1.953	Tolérée	-0.92
	E173Q	Tolérée	0.07	3.07	Neutre	-0.878	Tolérée	-0.87

rs128333780	H170L	Tolérée	0.18	3.07	Délétère	-5.788	Tolérée	-1.03
rs754033613	R169K	Tolérée	0.33	3.07	Neutre	-0.730	Tolérée	-0.61
rs759769003	P166R	Délétère	0	3.07	Délétère	-5.426	Tolérée	-1.11
rs1218270566	P166S	Délétère	0	3.07	Délétère	-4.385	Tolérée	-1.03
rs963545785	W165G	Délétère	0	3.07	Délétère	-9.435	Damage	-2.13
rs751156123	L157V	Tolérée	1	3.07	Neutre	-0.194	Tolérée	-0.81
	L157F	Délétère	0.04	3.07	Neutre	-1.552	Tolérée	-1.18
rs749074075	S152T	Tolérée	0.68	3.07	Neutre	-0.213	Tolérée	-1
rs768617724	S151L	Tolérée	0.25	3.07	Neutre	-0.444	Tolérée	-1.10
	S151W	Tolérée	0.06	3.07	Neutre	-0.414	Tolérée	-1.15
rs1266983684	P149R	Tolérée	0.08	3.07	Neutre	-1.487	Tolérée	-0.60
rs748033300	P149S	Tolérée	0.15	3.07	Neutre	-1.515	Tolérée	-0.53
rs776711201	Q148R	Tolérée	0.57	3.07	Neutre	-0.282	Tolérée	-0.58
rs765484389	A147V	Délétère	0	3.07	Neutre	0.539	Damage	-3.42
	A147E	Délétère	0	3.07	Neutre	-0.450	Damage	-3.55
rs553565610	A144V	Tolérée	0.27	3.07	Neutre	-0.387	Damage	-3.50
	A144E	Délétère	0.4	3.07	Neutre	-0.394	Damage	-3.45
rs1162071323	G143R	Délétère	0.01	3.07	Neutre	-0.710	Damage	-3.63
	G143S	Délétère	0.05	3.07	Neutre	-0.048	Damage	-3.57
rs1390793853	A142V	Délétère	0.2	3.07	Neutre	-0.410	Damage	-3.49
rs752141635	P141S	Tolérée	0.18	3.07	Neutre	-0.779	Damage	-3.40
	P141A	Tolérée	0.24	3.07	Neutre	-0.804	Damage	-3.40
rs757770523	A140V	Tolérée	0.26	3.07	Neutre	-0.355	Damage	-3.47
rs975675091	P138L	Tolérée	0.27	3.07	Neutre	-1.038	Tolérée	-0.92
rs757109163	G137V	Tolérée	0.12	3.07	Neutre	-1.555	Tolérée	-1.16
rs1400668752	R135K	Délétère	0	3.07	Neutre	-1.452	Tolérée	-1.21
rs567326203	R135G	Délétère	0	3.07	Délétère	-3.278	Tolérée	-1.31
	R135W	Délétère	0	3.07	Délétère	-3.485	Tolérée	-1.36
rs1264987405	D133H	Délétère	0	3.07	Neutre	-2.049	Tolérée	-0.82
rs921081914	R131L	Tolérée	0.21	3.07	Neutre	-2.305	Tolérée	-1.04
rs1211930974	R131C	Tolérée	0.08	3.07	Neutre	-2.418	Tolérée	-1.10
rs1311323387	G130D	Tolérée	0.15	3.07	Neutre	-0.878	Tolérée	-1
rs1272742769	G130C	Tolérée	0.09	3.07	Neutre	-1.523	Tolérée	-1.07
rs1254618810	L126V	Tolérée	1	3.07	Neutre	0.724	Tolérée	-0.17
rs1422630990	A124V	Tolérée	0.11	3.07	Neutre	-1.607	Tolérée	-0.64
	A124G	Tolérée	1	3.07	Neutre	0.445	Tolérée	-0.53
rs1187416269	A124P	Tolérée	0.12	3.07	Neutre	0.040	Tolérée	-0.56
	A124T	Tolérée	0.23	3.07	Neutre	-0.837	Tolérée	-0.60
rs1415832978	T123I	Tolérée	0.07	3.07	Neutre	-2.062	Tolérée	-1.13
rs748084732	T123S	Tolérée	0.87	3.07	Neutre	0.457	Tolérée	-0.82
rs1443790772	R122L	Tolérée	0.14	3.07	Neutre	-1.929	Tolérée	-0.66
rs1166342038	R122C	Délétère	0.02	3.07	Neutre	-2.445	Tolérée	-0.68
rs1430203771	T121R	Tolérée	0.06	3.07	Neutre	-1.308	Tolérée	-1.05
rs1309570821	G120R	Tolérée	0.14	3.12	Délétère	-3.800	Tolérée	-1.02
rs1334579933	R118C	Tolérée	0.12	3.08	Délétère	-4.082	Tolérée	-1.25
rs867930488	S117P	Tolérée	0.03	3.08	Délétère	-3.143	Tolérée	-1.43
rs1395426412	V115M	Délétère	0.01	3.08	Neutre	-1.659	Tolérée	-1.27
	V115L	Tolérée	0.26	3.08	Neutre	-1.519	Tolérée	-1.02
rs1341209390	A114V	Délétère	0.01	3.08	Neutre	-2.068	Damage	-1.56
rs868091887	Q113K	Tolérée	1	3.08	Neutre	-1.173	Tolérée	-0.97
rs1206106617	R106Q	Tolérée	0.18	3.14	Neutre	-1.120	Tolérée	-0.59
rs1259877909	R106W	Délétère	0	3.14	Délétère	-3.481	Tolérée	-0.70
rs1334237837	E105Q	Tolérée	0.06	3.14	Neutre	-1.962	Tolérée	-0.81
rs1482476265	K101R	Délétère	0.00	3.14	Neutre	-1.885	Tolérée	-0.91
rs1485123949	T96M	Tolérée	0.06	3.32	Neutre	-1.988	Tolérée	-0.69
rs934937577	T96A	Tolérée	0.22	3.32	Neutre	-4.476	Tolérée	-0.59

rs1056808060	A94V	Tolérée	0.26	3.32	Neutre	-2.032	Tolérée	-0.71
rs867303620	A94S	Tolérée	0.54	3.32	Neutre	-0.609	Tolérée	-0.66
rs1170063681	K93E	Délétère	0.02	3.32	Neutre	-1.896	Tolérée	-0.54
rs867522169	A90V	Tolérée	0.28	3.41	Neutre	-1.369	Damage	-3.51
rs1050965436	A88G	Tolérée	0.51	3.41	Neutre	-0.471	Damage	-3.48
rs908222302	A88T	Tolérée	0.28	3.41	Neutre	-0.365	Damage	-3.45
rs868118659	G87D	Tolérée	0.69	3.41	Neutre	0.555	Damage	-3.48
rs1303374652	G86R	Tolérée	0.65	3.41	Neutre	-0.968	Damage	-3.57
	G86R	Tolérée	0.65	3.41	Neutre	-0.968	Damage	-3.57
	G86W	Délétère	0.04	3.41	Neutre	-2.051	Damage	-3.64
rs1012626818	A85V	Tolérée	0.12	3.65	Neutre	-0.711	Damage	-3.51
rs1318674011	A82T	Tolérée	0.13	3.65	Neutre	-0.677	Damage	-3.57
rs1038138173	A80V	Tolérée	0.11	3.65	Neutre	-0.702	Damage	-3.52
rs1044552616	A80S	Tolérée	0.35	3.65	Neutre	0.026	Damage	-3.46
rs1300078717	A79V	Tolérée	0.60	3.65	Neutre	-0.007	Damage	-3.46
rs1357208952	A79S	Tolérée	0.55	3.65	Neutre	0.228	Damage	-3.43
rs866926794	P78S	Tolérée	0.12	3.65	Neutre	-0.473	Damage	-3.46
rs950629569	P77T	Tolérée	0.10	3.65	Neutre	-1.145	Damage	-3.41
	P77S	Tolérée	0.16	3.65	Neutre	-0.705	Damage	-3.37
rs1049696563	H76P	Tolérée	0.31	3.65	Neutre	0.026	Damage	-3.43
rs769950601	P75T	Délétère	0.04	3.65	Neutre	-0.428	Damage	-3.49
rs546781613	H74R	Tolérée	0.61	3.65	Neutre	0.062	Damage	-3.36
rs965779344	H72Y	Tolérée	0.42	3.65	Neutre	-0.345	Damage	-3.44
rs975493512	G71R	Tolérée	0.14	3.65	Neutre	-0.105	Damage	-3.44
	G71C	Tolérée	0.11	3.65	Neutre	-0.016	Damage	-3.51
rs1157663600	A69T	Tolérée	0.08	3.65	Neutre	-0.424	Tolérée	-0.88
rs1379129720	G68V	Tolérée	0.1	3.65	Neutre	-0.644	Tolérée	-0.92
rs1455610013	G63S	Tolérée	0.65	3.65	Neutre	-1.048	Tolérée	-0.78
rs1035236065	L62V	Tolérée	0.28	3.65	Neutre	-0.437	Tolérée	-0.74
rs924805414	A58V	Tolérée	1	3.65	Neutre	0.242	Tolérée	-0.68
rs1386584727	R57G	Tolérée	0.18	3.65	Neutre	0.175	Tolérée	-0.75
rs778935609	G56S	Tolérée	0.38	3.65	Neutre	-0.085	Tolérée	-0.71
rs1227164785	P55S	Tolérée	0.00	3.65	Neutre	0.295	Tolérée	-0.69
rs1329258400	G52D	Tolérée	0.18	3.65	Neutre	-0.021	Tolérée	-0.81
rs1209988822	G51R	Tolérée	0.74	3.65	Neutre	-1.015	Tolérée	-1.11
	G51C	Tolérée	0.06	3.65	Neutre	-1.243	Tolérée	-1.14
	G51S	Tolérée	0.56	3.65	Neutre	-1.150	Tolérée	-1.08
rs968564511	A50D	Tolérée	0.12	3.65	Neutre	-1.046	Tolérée	-0.81
rs1437881774	G49R	Tolérée	0.13	3.65	Neutre	-1.111	Tolérée	-0.90
rs762468057	H48L	Tolérée	0.12	3.65	Délétère	-2.727	Tolérée	-0.51
	H48R	Tolérée	0.18	3.65	Neutre	-1.354	Tolérée	-0.71
	H48P	Tolérée	0.16	3.65	Neutre	-1.912	Tolérée	-0.74
rs1158352590	R46Q	Tolérée	0.54	3.65	Neutre	-0.808	Tolérée	-0.73
rs768060327	D44E	Tolérée	0.50	3.65	Neutre	-0.141	Tolérée	-0.86
rs1457862307	D44N	Tolérée	0.38	3.65	Neutre	-0.892	Tolérée	-0.92
rs1161315313	T43M	Tolérée	0.10	3.65	Neutre	-0.502	Tolérée	-0.78
rs955172734	A42T	Délétère	0.03	3.65	Neutre	-0.492	Tolérée	-0.76
rs1294337194	G41R	Délétère	0.03	3.65	Neutre	-1.139	Tolérée	-0.49
rs1347846352	E40K	Tolérée	0.88	3.65	Neutre	-0.810	Tolérée	-0.65
rs1408332075	G39E	Tolérée	0.94	3.65	Neutre	0.182	Tolérée	-0.82
rs144204026	G39R	Tolérée	0.72	3.65	Neutre	0.045	Tolérée	-0.89
	G39R	Tolérée	0.72	3.65	Neutre	0.045	Tolérée	-0.89
rs1224993808	R38Q	Tolérée	0.11	3.65	Neutre	-0.095	Tolérée	-0.72
	R38L	Tolérée	0.06	3.65	Neutre	-0.720	Tolérée	-0.76
rs1194967490	R38W	Délétère	0.01	3.65	Neutre	-0.799	Tolérée	-0.79
rs930431967	L37R	Tolérée	0.74	3.65	Neutre	-0.187	Tolérée	-0.73

rs1286970658	E36Q	Tolérée	0.48	3.65	Neutre	-0.125	Tolérée	-0.78
rs1221917917	G35S	Tolérée	0.33	3.65	Neutre	0.022	Tolérée	-0.98
	G35C	Délétère	0.01	3.65	Neutre	0.111	Tolérée	-1.03
rs1266782603	G34E	Tolérée	0.86	3.65	Neutre	-0.778	Tolérée	-1.30
rs1481952493	G33E	Tolérée	0.24	3.65	Neutre	0.408	Tolérée	-0.92
rs1181138808	G32E	Tolérée	0.34	3.65	Neutre	0.077	Tolérée	-1.16
rs1276968669	G32R	Tolérée	0.20	3.65	Neutre	0.064	Tolérée	-1.17
rs1252476092	G30E	Délétère	0	3.65	Neutre	0.236	Tolérée	-0.62
	G30A	Délétère	0	3.65	Neutre	-0.229	Tolérée	-0.71
rs755626298	G30R	Délétère	0	3.65	Neutre	0.039	Tolérée	-0.84
rs765754990	G29A	Délétère	0	4.32	Neutre	-0.664	Tolérée	-0.91
rs1428261632	G27S	Délétère	0	4.32	Neutre	-0.946	Tolérée	-1.04
rs1307760069	E26A	Délétère	0	4.32	Neutre	-0.607	Tolérée	-0.84
rs753523320	E25G	Tolérée	0.07	4.32	Neutre	-0.619	Tolérée	-0.69
rs1178000496	E24D	Tolérée	0.51	4.32	Neutre	-0.297	Tolérée	-0.95
rs939723203	E24Q	Tolérée	0.47	4.32	Neutre	-0.385	Tolérée	-0.94
rs1282927195	D23E	Tolérée	1	3.65	Neutre	-0.088	Tolérée	-0.71
rs1377821376	E22D	Tolérée	0.45	3.65	Neutre	-0.015	Tolérée	-0.86
rs754560720	G21S	Tolérée	0.67	3.65	Neutre	-0.883	Tolérée	-0.75
	G21C	Tolérée	0.08	3.65	Neutre	-1.376	Tolérée	-0.82
rs778697581	G20S	Tolérée	0.48	3.65	Neutre	-0.369	Tolérée	-0.76
rs1275138317	P19A	Tolérée	0.59	3.65	Délétère	-0.897	Tolérée	-0.74
rs900444314	A18E	Tolérée	0.06	3.65	Neutre	-1.795	Tolérée	-0.83
rs919589647	R17C	Délétère	0	3.65	Délétère	-4.170	Tolérée	-0.98
rs1181442575	S16R	Délétère	0	3.65	Neutre	-2.035	Tolérée	-0.87
rs1236774000	W14R	Délétère	0	3.65	Délétère	-7.634	Tolérée	-0.96
rs1239539948	R12L	Délétère	0	3.65	Délétère	-4.257	Tolérée	-1.09
rs752480111	R12S	Délétère	0	3.65	Délétère	-3.555	Tolérée	-1.07
	R12C	Délétère	0	3.65	Délétère	-4.848	Tolérée	-1.14
rs1182485788	R11Q	Délétère	0	3.65	Neutre	-2.487	Tolérée	-0.75
rs758335365	R11W	Délétère	0	3.65	Délétère	-4.750	Tolérée	-0.86
rs1447948136	V10F	Délétère	0	3.65	Délétère	-2.691	Tolérée	-1.06
rs997235958	A8V	Délétère	0.03	3.65	Neutre	-1.113	Tolérée	-0.95
rs1411942933	A8T	Délétère	0.03	3.65	Neutre	-1.141	Tolérée	-0.92
rs1168820363	S7P	Délétère	0	3.65	Neutre	-2.036	Tolérée	-1.32
rs1319311242	R6G	Délétère	0	3.65	Délétère	-4.196	Tolérée	-1.04
rs1028363245	T4S	Tolérée	1	3.65	Neutre	0.271	Tolérée	-0.57
rs867361590	R3M	Délétère	0	3.65	Délétère	-3.381	Tolérée	-1.08
rs866563429	R3G	Délétère	0	3.65	Délétère	-3.857	Tolérée	-0.97
rs1359051343	F2S	Délétère	0	3.65	Délétère	-4.609	Tolérée	-0.93
rs1376542547	F2L	Délétère	0	3.65	Délétère	-3.591	Tolérée	-0.90

SNP ID	Position d'AA	Prédiction Du PANTHER	Score de PANTHER	Prédiction Du POLYPHEN	Score de POLYPHEN	Prédiction Du SNP2	Score de SNP2
rs746486558	R426Q	Damage possible	0.85	Damage possible	0.736	Neutral	-5
	R426P	Damage possible	0.85	Damage possible	0.736	effect	84
rs770772156	R426W	Damage possible	0.85	Damage possible	1.00	effect	85
rs1350246163	S425R	Damage possible	0.27	Damage possible	0.467	Neutral	-28
rs776390568	N424K	Damage	0.74	Damage	0.984	effect	48

		possible		possible			
rs76172388	N424T	Damage possible	0.74	Damage possible	0.767	Neutral	-36
rs79500688	N424H	Damage possible	0.74	Damage possible	1.000	Neutral	-11
rs765155533	F423L	Damage possible	0.57	Damage possible	0.506	Neutral	-43
rs1193638981	P416L	Damage possible	0.85	Damage possible	1	effect	46
rs1396538194	C415Y	Damage possible	0.85	Damage possible	1	effect	59
rs750585096	S414R	Damage possible	0.85	Damage possible	0.994	effect	17
rs756158031	R409H	Damage possible	0.85	Damage possible	1	effect	78
	R409L	Damage possible	0.85	Damage possible	1	effect	84
rs200991750	T408P	Damage possible	0.57	Damage possible	0.997	effect	5
rs755148320	Y407S	Damage possible	0.85	Damage possible	1	effect	79
rs779335580	C406S	Damage possible	0.57	Damage possible	0.669	Neutral	-7
rs1323869243	Q405H	Damage possible	0.57	Bénigne	0.150	Neutral	-3
rs748400062	Q405R	Damage possible	0.57	Bénigne	0.021	effect	35
rs185241768	G402V	Damage possible	0.85	Damage possible	1	effect	56
rs1044710222	V395M	Damage possible	0.57	Damage possible	0.972	effect	30
rs769514393	T391M	Damage possible	0.57	Damage possible	0.999	effect	28
rs1218370358	T391A	Damage possible	0.57	Bénigne	0.131	Neutral	-7
	T391S	Damage possible	0.57	Bénigne	0.305	Neutral	-41
rs762653395	P389R	Damage possible	0.85	Damage possible	1	effect	67
	P389L	Damage possible	0.85	Damage possible	1	effect	34
rs761693983	H383R	Damage possible	0.57	Bénigne	0.034	effect	4
rs1420673474	P380L	Damage possible	0.57	Bénigne	0.001	Neutral	-49
rs1027009314	P380S	Damage possible	0.57	Bénigne	0.015	Neutral	-77
rs1352334210	R379Q	Damage possible	0.57	Damage possible	0.950	Neutral	-38
rs759764449	R379W	Damage possible	0.57	Damage possible	0.935	effect	55
rs1325223642	A374V	Damage possible	0.57	Damage possible	0.9	effect	35
rs753170616	E372K	Damage possible	0.85	Bénigne	0.291	Neutral	-6
	E372Q	Damage possible	0.85	Bénigne	0.117	Neutral	-22

rs1019759799	D370E	Damage possible	0.85	Bénigne	0.109	effect	36
rs1440107778	D370N	Damage possible	0.85	Damage possible	0.864	effect	35
rs199654760	F369L	Damage possible	0.85	Damage possible	1	effect	76
rs1473277271	I366V	Damage possible	0.74	Damage possible	0.955	Neutral	-1
rs1291764709	P362S	Damage possible	0.85	Damage possible	1	effect	38
rs1234480242	F361C	Damage possible	0.57	Damage possible	0.999	effect	30
rs1435625186	L356V	Damage possible	0.57	Bénigne	0.047	Neutral	-86
rs745360242	T354M	Damage possible	0.74	Damage possible	0.540	Neutral	-79
rs779543547	D351V	Damage possible	0.57	Damage possible	0.722	Neutral	-10
rs749041820	D351N	Damage possible	0.57	Bénigne	0.005	Neutral	-77
rs544986437	P350L	Damage possible	0.85	Damage possible	0.996	Neutral	-31
rs1328219359	A345T	Damage possible	0.57	Damage possible	0.579	Neutral	-40
rs1411957566	I342V	Damage possible	0.57	Bénigne	0.110	Neutral	-90
rs776752841	I340V	Damage possible	0.57	Bénigne	0.373	effect	55
rs1434023475	Y338C	Damage possible	0.57	Damage possible	1	effect	53
rs944090062	S336C	Damage possible	0.85	Damage possible	1	effect	32
rs759611060	R335H	Damage possible	0.85	Damage possible	1	effect	74
rs765537508	R335C	Damage possible	0.85	Damage possible	1	effect	68
rs752841218	V332M	Damage possible	0.57	Damage possible	0.769	Neutral	-76
rs1458425059	W331G	Damage possible	0.85	Damage possible	1	effect	84
rs1273041053	G329D	Damage possible	0.85	Damage possible	0.968	effect	56
rs764398217	R325Q	Damage possible	0.5	Damage possible	0.929	effect	33
rs146041673	R325W	Damage possible	0.5	Damage possible	0.999	effect	61
rs757895497	T324R	Damage possible	0.57	Bénigne	0.424	effect	31
	T324M	Damage possible	0.57	Damage possible	0.999	effect	6
rs1189462465	Q322H	Damage possible	0.57	Damage possible	0.995	Neutral	-47
rs201042785	C319W	Damage possible	0.5	Damage possible	0.903	effect	43
rs1266367599	C319Y	Damage possible	0.5	Bénigne	0.001	Neutral	-75
rs748920993	S315R	Damage possible	0.57	Bénigne	0.076	Neutral	-50

rs766483132	R314Q	Damage possible	0.85	Damage possible	1	effect	66
rs1217343965	V310A	Damage possible	0.85	Damage possible	0.988	effect	32
rs1271258535	S303W	Damage possible	0.57	Damage possible	0.569	Neutral	-56
	S303L	Damage possible	0.57	Bénigne	0.188	Neutral	-54
rs1366824139	N302S	Damage possible	0.57	Bénigne	0.003	Neutral	-73
rs1319353859	Q300R	Damage possible	0.57	Damage possible	0.722	Neutral	-20
rs759712377	G299R	Damage possible	0.85	Damage possible	0.860	effect	66
rs1348073985	D289A	Damage possible	0.57	Damage possible	0.989	effect	57
rs764363126	Y288C	Damage possible	0.57	Damage possible	1	effect	55
	Y288F	Damage possible	0.57	Damage possible	0.989	effect	55
rs1326669091	Y288H	Damage possible	0.57	Damage possible	0.826	effect	36
rs1446180023	P282A	Damage possible	0.5	Bénigne	0.072	Neutral	-37
rs762235293	E281D	Damage possible	0.57	Bénigne	0.038	effect	2
rs369444426	Q280R	Damage possible	0.57	Bénigne	0.010	Neutral	-68
rs756600509	C278G	Bénigne possible	0.27	Bénigne	0.367	effect	0
rs765808033	Y277C	Damage possible	0.57	Damage possible	1	effect	69
rs1435523930	Y277H	Damage possible	0.57	Damage possible	0.999	effect	79
rs147899611	T271M	Damage possible	0.74	Damage possible	0.891	effect	5
rs1239210868	W267R	Damage possible	0.85	Damage possible	1	effect	88
rs1302000807	A265T	Damage possible	0.85	Damage possible	0.991	effect	26
rs770834918	V263M	Damage possible	0.57	Damage possible	0.457	Neutral	-44
rs1277403888	C262F	Damage possible	0.85	Damage possible	1	effect	78
rs1230303450	S259L	Damage possible	0.5	Bénigne	0.247	Neutral	-14
rs1269942710	R258Q	Bénigne possible	0.27	Damage possible	0.463	Neutral	-56
rs201671248	R258W	Bénigne possible	0.27	Damage possible	0.999	Neutral	58
rs376228389	G256E	Damage possible	0.57	Bénigne	0.225	Neutral	-44
rs774690040	P255T	Damage possible	0.5	Bénigne	0.001	Neutral	-54
rs762075771	E254G	Damage possible	0.57	Bénigne	0.021	Neutral	-23

rs751275028	Q250R	Damage possible	0.5	Bénigne	0.019	Neutral	-55
rs768022588	S249T	Damage possible	0.57	Bénigne	0.001	Neutral	-81
rs1253070276	Y240C	Damage possible	0.57	Bénigne	0.002	effect	4
rs773511006	T238M	Damage possible	0.57	Damage possible	0.994	effect	0
rs1309439637	G237R	Damage possible	0.57	Bénigne	0.013	effect	22
rs761099872	T235A	Damage possible	0.74	Bénigne	0.212	Neutral	-1
rs141795046	A233T	Bénigne possible	0.27	Bénigne	0.008	Neutral	-79
rs1277828453	A228V	Damage possible	0.5	Bénigne	0.061	Neutral	-58
rs1323362574	D227V	Damage possible	0.57	Bénigne	0.243	Neutral	-9
rs759989327	D224G	Bénigne possible	0.27	Bénigne	0.026	Neutral	-5
rs1348386383	D224N	Bénigne possible	0.27	Bénigne	0.435	Neutral	-19
rs147707423	T222P	Damage possible	0.57	Bénigne	0.001	Neutral	-34
	T222A	Damage possible	0.57	Bénigne	0.002	Neutral	-44
rs746279932	P221L	Damage possible	0.57	Damage possible	0.533	effect	17
rs756491153	P221T	Damage possible	0.57	Damage possible	0.768	Neutral	-17
rs749797833	M216T	Damage possible	0.57	Bénigne	0.006	effect	19
rs773965334	Y214H	Damage possible	0.57	Damage possible	0.990	Neutral	-32
rs1396390415	P210A	Damage possible	0.74	Damage possible	0.768	effect	12
rs551446649	P209S	Damage possible	0.85	Damage possible	0.768	effect	24
	P209A	Damage possible	0.85	Damage possible	0.987	effect	17
	P209T	Damage possible	0.85	Damage possible	0.996	effect	27
rs113899618	P208S	Damage possible	0.78	Damage possible	0.931	effect	3
rs375674516	E203G	Damage possible	0.57	Bénigne	0.002	Neutral	-75
rs755279471	L201F	Damage possible	0.74	Damage possible	0.885	effect	33
rs779292276	R200Q	Damage possible	0.74	Damage possible	0.995	effect	54
rs753178236	L198F	Damage possible	0.5	Bénigne	0.003	Neutral	-69
rs1433758729	V191L	Damage possible	0.74	Bénigne	0.008	Neutral	-10
rs1440564354	P188T	Damage possible	0.57	Bénigne	0.009	Neutral	-74

rs969653217	I186S	Bénigne possible	0.27	Bénigne	0.001	Neutral	-76
rs770774103	I186F	Bénigne possible	0.27	Damage possible	0.614	Neutral	-48
rs148818548	G184R	Damage possible	0.85	Damage possible	0.955	effect	24
	G184R	Damage possible	0.85	Damage possible	0.955	effect	24
rs1192187417	E181D	Damage possible	0.57	Bénigne	0.005	effect	10
rs775286373	R176G	Damage possible	0.57	Damage possible	0.974	effect	53
rs762811026	K175T	Damage possible	0.85	Damage possible	1	effect	40
rs773344484	V174I	Damage possible	0.57	Bénigne	0.045	neutral	-14
	V174L	Damage possible	0.5	Bénigne	0.001	neutral	-88
rs1013111934	E173K	Damage possible	0.5	Damage possible	0.763	effect	55
	E173Q	Damage possible	0.57	Bénigne	0.201	neutral	-41
rs128333780	H170L	Damage possible	0.74	Bénigne	0.085	neutral	-27
rs754033613	R169K	Damage possible	0.57	Bénigne	0.392	neutral	-52
rs759769003	P166R	Damage possible	0.85	Damage possible	0.987	effect	54
rs1218270566	P166S	Damage possible	0.85	Damage possible	0.927	neutral	-30
rs963545785	W165G	Damage possible	0.85	Damage possible	1	effect	89
rs751156123	L157V	Damage possible	0.57	Bénigne	0.003	neutral	-66
	L157F	Damage possible	0.57	Bénigne	0.434	neutral	-3
rs749074075	S152T	Damage possible	0.57	Bénigne	0.001	neutral	-94
rs768617724	S151L	Bénigne possible	0.27	Bénigne	0.007	neutral	-57
	S151W	Bénigne possible	0.27	Damage possible	0.995	effect	6
rs1266983684	P149R	Damage possible	0.5	Bénigne	0.376	neutral	-36
rs748033300	P149S	Damage possible	0.5	Bénigne	0.003	neutral	-76
rs776711201	Q148R	Damage possible	0.5	Bénigne	0	neutral	-52
rs765484389	A147V	Bénigne possible	0.27	Bénigne	0.001	neutral	-86
	A147E	Bénigne possible	0.27	Bénigne	0.095	neutral	-57
rs553565610	A144V	Damage possible	0.5	Bénigne	0.001	neutral	-74
	A144E	Damage possible	0.5	Bénigne	0.061	neutral	-63
rs1162071323	G143R	Bénigne possible	0.27	Bénigne	0	neutral	-25

	G143S	Bénigne possible	0.27	Bénigne	0.001	neutral	-59
rs1390793853	A142V	Bénigne possible	0.27	Damage possible	0.770	neutral	-87
rs752141635	P141S	Bénigne possible	0.27	Bénigne	0.063	neutral	-26
	P141A	Bénigne possible	0.27	Bénigne	0	neutral	-38
rs757770523	A140V	Bénigne possible	0.27	Bénigne	0.032	neutral	-56
rs975675091	P138L	Bénigne possible	0.27	Bénigne	0	neutral	-44
rs757109163	G137V	Damage possible	0.85	Damage possible	0.999	effect	47
rs1400668752	R135K	Damage possible	0.85	Bénigne	0.005	effect	4
rs567326203	R135G	Damage possible	0.85	Damage possible	0.775	effect	75
	R135W	Damage possible	0.57	Bénigne	0.054	effect	54
rs1264987405	D133H	Damage possible	0.5	Damage possible	0.986	effect	44
rs921081914	R131L	Damage possible	0.5	Damage possible	0.616	effect	2
rs1211930974	R131C	Damage possible	0.5	Damage possible	0.999	effect	46
rs1311323387	G130D	Damage possible	0.5	Bénigne	0.401	neutral	-64
rs1272742769	G130C	Damage possible	0.57	Damage possible	0.999	neutral	-45
rs1254618810	L126V	Damage possible	0.5	Bénigne	0.008	neutral	-76
rs1422630990	A124V	Damage possible	0.5	Damage possible	0.946	neutral	-46
	A124G	Damage possible	0.5	Bénigne	0.002	neutral	-79
rs1187416269	A124P	Damage possible	0.5	Bénigne	0.002	neutral	-51
	A124T	Damage possible	0.5	Damage possible	0.781	neutral	-55
rs1415832978	T123I	Damage possible	0.5	Damage possible	0.916	effect	58
rs748084732	T123S	Damage possible	0.5	Bénigne	0.003	neutral	-87
rs1443790772	R122L	Damage possible	0.57	Bénigne	0.069	neutral	-3
rs1166342038	R122C	Damage possible	0.57	Damage possible	0.998	effect	10
rs1430203771	T121R	Bénigne possible	0.27	Damage possible	0.822	neutral	-32
rs1309570821	G120R	Damage possible	0.74	Damage possible	0.999	effect	12
rs1334579933	R118C	Damage possible	0.5	Damage possible	1	effect	43
rs867930488	S117P	Damage possible	0.85	Damage possible	0.999	effect	77
rs1395426412	V115M	Damage possible	0.74	Damage possible	1	effect	43

	V115L	Damage possible	0.74	Damage possible	0.877	neutral	-36
rs1341209390	A114V	Damage possible	0.85	Damage possible	0.977	effect	45
rs868091887	Q113K	Damage possible	0.57	Bénigne	0.024	neutral	-66
rs1206106617	R106Q	Damage possible	0.5	Damage possible	0.951	neutral	-51
rs1259877909	R106W	Damage possible	0.5	Damage possible	0.999	effect	38
rs1334237837	E105Q	Damage possible	0.78	Damage possible	0.999	effect	3
rs1482476265	K101R	Damage possible	0.74	Damage possible	0.882	effect	13
rs1485123949	T96M	Damage possible	0.74	Damage possible	0.998	effect	44
rs934937577	T96A	Damage possible	0.74	Bénigne	0.005	neutral	-49
rs1056808060	A94V	Damage possible	0.57	Damage possible	0.951	neutral	-11
rs867303620	A94S	Damage possible	0.57	Damage possible	0.019	neutral	-95
rs1170063681	K93E	Damage possible	0.74	Damage possible	0.998	neutral	-7
rs867522169	A90V	Damage possible	0.57	Damage possible	0.946	neutral	-94
rs1050965436	A88G	Bénigne possible	0.27	Bénigne	0	neutral	-72
rs908222302	A88T	Bénigne possible	0.27	Damage possible	0.995	neutral	-85
rs868118659	G87D	Damage possible	0.74	Damage possible	0.995	neutral	-58
rs1303374652	G86R	Damage possible	0.57	Damage possible	0.984	neutral	-33
	G86R	Damage possible	0.57	Damage possible	0.984	neutral	-33
	G86W	Damage possible	0.57	Damage possible	0.997	effect	29
rs1012626818	A85V	Damage possible	0.5	Bénigne	0.005	neutral	-76
rs1318674011	A82T	Bénigne possible	0.27	Bénigne	0.019	neutral	-57
rs1038138173	A80V	Bénigne possible	0.27	Bénigne	0.015	neutral	-70
rs1044552616	A80S	Bénigne possible	0.27	Bénigne	0.015	neutral	-83
rs1300078717	A79V	Bénigne possible	0.27	Bénigne	0.006	neutral	-67
rs1357208952	A79S	Bénigne possible	0.27	Bénigne	0	neutral	-82
rs866926794	P78S	Damage possible	0.5	Damage possible	0.909	neutral	-70
rs950629569	P77T	Bénigne possible	0.27	Bénigne	0.056	neutral	-45
	P77S	Bénigne possible	0.27	Bénigne	0.028	neutral	-63
rs1049696563	H76P	Damage possible	0.5	Damage possible	0.676	neutral	-49

rs769950601	P75T	Bénigne possible	0.27	Bénigne	0.056	neutral	-61
rs546781613	H74R	Damage possible	0.5	Damage possible	0.462	neutral	-29
rs965779344	H72Y	Damage possible	0.5	Bénigne	0.141	neutral	-54
rs975493512	G71R	Damage possible	0.5	Damage possible	0.718	neutral	-62
	G71C	Damage possible	0.5	Damage possible	0.983	neutral	-39
rs1157663600	A69T	Damage possible	0.5	Damage possible	0.759	neutral	-69
rs1379129720	G68V	Damage possible	0.5	Damage possible	0.964	neutral	-50
rs1455610013	G63S	Damage possible	0.57	Bénigne	0.041	neutral	-49
rs1035236065	L62V	Damage possible	0.5	Bénigne	0.005	neutral	-37
rs924805414	A58V	Damage possible	0.27	Bénigne	0.003	neutral	-55
rs1386584727	R57G	Damage possible	0.5	Bénigne	0.005	neutral	-11
rs778935609	G56S	Damage possible	0.57	Bénigne	0	neutral	-50
rs1227164785	P55S	Bénigne possible	0.19	Bénigne	0.001	neutral	-82
rs1329258400	G52D	Damage possible	0.5	Damage possible	0.557	neutral	-9
rs1209988822	G51R	Damage possible	0.57	Damage possible	0.996	neutral	-25
	G51C	Damage possible	0.57	Damage possible	1	neutral	-10
	G51S	Damage possible	0.57	Damage possible	0.994	neutral	-52
rs968564511	A50D	Damage possible	0.5	Bénigne	0.001	neutral	-55
rs1437881774	G49R	Damage possible	0.5	Damage possible	0.7	neutral	-38
rs762468057	H48L	Damage possible	0.5	Bénigne	0.016	effect	9
	H48R	Damage possible	0.5	Bénigne	0	effect	16
	H48P	Damage possible	0.5	Bénigne	0	effect	36
rs1158352590	R46Q	Damage possible	0.5	Damage possible	0.962	neutral	-50
rs768060327	D44E	Damage possible	0.57	Bénigne	0	neutral	-64
rs1457862307	D44N	Damage possible	0.57	Bénigne	0.046	neutral	-42
rs1161315313	T43M	Damage possible	0.57	Damage possible	0.967	neutral	-18
rs955172734	A42T	Damage possible	0.57	Bénigne	0.001	neutral	-87
rs1294337194	G41R	Damage possible	0.57	Damage possible	0.917	neutral	-59
rs1347846352	E40K	Damage possible	0.5	Damage possible	0.608	neutral	-19

rs1408332075	G39E	Damage possible	0.5	Damage possible	0.578	neutral	-74
rs144204026	G39R	Damage possible	0.5	Damage possible	0.661	neutral	-65
	G39R	Bénigne possible	0.27	Damage possible	0.661	neutral	-65
rs1224993808	R38Q	Damage possible	0.5	Damage possible	0.578	neutral	-35
	R38L	Damage possible	0.5	Damage possible	0.578	neutral	-13
rs1194967490	R38W	Damage possible	0.5	Damage possible	0.993	effect	33
rs930431967	L37R	Damage possible	0.27	Bénigne	0	neutral	-47
rs1286970658	E36Q	Damage possible	0.5	Bénigne	0.315	neutral	-65
rs1221917917	G35S	Damage possible	0.57	Bénigne	0.028	neutral	-49
	G35C	Damage possible	0.57	Bénigne	0.440	neutral	-25
rs1266782603	G34E	Damage possible	0.5	Damage possible	0.830	neutral	-48
rs1481952493	G33E	Damage possible	0.5	Damage possible	0.994	neutral	-74
rs1181138808	G32E	Damage possible	0.5	Damage possible	0.994	neutral	-76
rs1276968669	G32R	Damage possible	0.5	Damage possible	0.994	neutral	-62
rs1252476092	G30E	Damage possible	0.5	Damage possible	0.994	neutral	0
	G30A	Damage possible	0.5	Damage possible	0.953	neutral	-23
rs755626298	G30R	Damage possible	0.5	Damage possible	0.994	Neutral	-37
rs765754990	G29A	Damage possible	0.5	Damage possible	0.953	Neutral	-38
rs1428261632	G27S	Damage possible	0.5	Bénigne	0	Neutral	-62
rs1307760069	E26A	Damage possible	0.5	Bénigne	0.047	Neutral	-40
rs753523320	E25G	Damage possible	0.5	Damage possible	0.557	Neutral	-47
rs1178000496	E24D	Damage possible	0.5	Damage possible	0.886	Neutral	-73
rs939723203	E24Q	Damage possible	0.5	Damage possible	0.979	Neutral	-68
rs1282927195	D23E	Damage possible	0.5	Bénigne	0	Neutral	-85
rs1377821376	E22D	Damage possible	0.5	Bénigne	0.178	Neutral	-58
rs754560720	G21S	Damage possible	0.5	Damage possible	0.994	Neutral	-81
	G21C	Damage possible	0.5	Damage possible	0.542	Neutral	-51
rs778697581	G20S	Damage possible	0.57	Damage possible	1	Neutral	-64
rs1275138317	P19A	Damage possible	0.57	Damage possible	0.882	Neutral	-62

rs900444314	A18E	Damage possible	0.57	Damage possible	0.999	Effect	33
rs919589647	R17C	Damage possible	0.57	Damage possible	1	Effect	64
rs1181442575	S16R	Damage possible	0.57	Damage possible	0.995	Effect	27
rs1236774000	W14R	Damage possible	0.74	Damage possible	0.998	Effect	88
rs1239539948	R12L	Damage possible	0.85	Damage possible	0.993	Effect	82
rs752480111	R12S	Damage possible	0.85	Damage possible	0.993	Effect	65
	R12C	Damage possible	0.85	Damage possible	1	Effect	66
rs1182485788	R11Q	Damage possible	0.74	Damage possible	0.993	Effect	74
rs758335365	R11W	Damage possible	0.74	Damage possible	0.999	Effect	88
rs1447948136	V10F	Damage possible	0.85	Damage possible	0.999	Effect	62
rs997235958	A8V	Bénigne possible	0.27	Bénigne	0.99	Neutral	-65
rs1411942933	A8T	Bénigne possible	0.27	Bénigne	0.94	Neutral	-26
rs1168820363	S7P	Damage possible	0.57	Damage possible	0.989	Effect	67
rs1319311242	R6G	Damage possible	0.74	Damage possible	0.993	Effect	80
rs1028363245	T4S	Damage possible	0.57	Bénigne	0.128	Neutral	-93
rs867361590	R3M	Damage possible	0.74	Damage possible	0.999	Neutral	-7
rs866563429	R3G	Damage possible	0.74	Damage possible	0.981	Effect	35
rs1359051343	F2S	Damage possible	0.74	Damage possible	0.995	Effect	38
rs1376542547	F2L	Damage possible	0.74	Damage possible	0.956	Effect	30

Résumé :

Le cancer colorectal (CCR) est un des cancers les plus répandus dans le monde. La signalisation du facteur de croissance transformant-bêta (TGF- β) est l'une des voies cellulaires importante dans le contexte de l'inflammation et de la tumorigenèse en modulant la croissance, la différenciation, l'apoptose et l'homéostasie des cellules. L'objectif de cette étude était de prédire les nsSNP délétères dans les gènes TGFBR2 et SMAD7 par le biais d'une analyse *in silico*.

L'analyse *in silico* des nsSNP a été réalisée à l'aide des outils bio-informatiques accessibles en ligne. Nous avons analysé 287 nsSNP dans le gène TGFBR2 et 282 nsSNP dans le gène SMAD7 pour déterminer leurs effets sur ces protéines.

Ce travail nous a permis de sélectionner 13 nsSNP à haut risque pour le gène TGFBR2 et 12 à haut risque pour le gène SMAD7.

Mots clés: CCR, TGF- β , TGFBR2, SMAD7 nsSNP, analyse *in silico*.

Abstract:

Colorectal cancer (CRC) is one of the most common cancers worldwide. Transforming growth factor-beta (TGF β) signaling is one of the important cellular pathways in the context of inflammation and tumorigenesis by modulating cell growth, differentiation, apoptosis and homeostasis. The objective of this study was to predict deleterious nsSNPs in the TGFBR2 and SMAD7 genes through *in silico* analysis.

In silico, analysis of nsSNPs was performed using online accessible bioinformatics tools. We analyzed 287 nsSNPs in the TGFBR2 gene and 282 nsSNPs in the SMAD7 gene for their effects on these proteins.

This work allowed us to select 13 high-risk nsSNPs for the TGFBR2 gene and 12 high-risk ones for the SMAD7 gene.

Keywords: CRC, TGF- β , TGFBR2, SMAD7 nsSNP, *in silico* analysis.

ملخص

يعد سرطان القولون والمستقيم (CRC) أحد أكثر أنواع السرطان شيوعًا في جميع أنحاء العالم. يعد تحويل إشارات عامل النمو بيتا (TGF- β) أحد المسارات الخلوية المهمة في سياق الالتهاب وتكوين الأورام عن طريق تعديل نمو الخلايا والتمايز والاستماتة والتوازن. كان الهدف من هذه الدراسة هو التنبؤ بـ nsSNPs الضار في جينات TGFBR2 و SMAD7 من خلال تحليل السيليكو.

في *in silico* ، تم إجراء تحليل nsSNPs باستخدام أدوات المعلوماتية الحيوية التي يمكن الوصول إليها عبر الإنترنت. قمنا بتحليل 287 nsSNPs في جين TGFBR2 و 282 nsSNPs في جين SMAD7 لتأثيرها على هذه البروتينات.

سمح لنا هذا العمل باختيار 13 nsSNPs عالية الخطورة للجين TGFBR2 و 12 منها عالية الخطورة لجين SMAD7.

الكلمات المفتاحية: CRC ؛ TGF- β ، TGFBR2 ، SMAD7 nsSNP