



**Universidade:  
presente!**

**UFRGS**  
PROPEAQ



**XXXI SIC**

21. 25. OUTUBRO • CAMPUS DO VALE

<b>Evento</b>	Salão UFRGS 2019: SIC - XXXI SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UFRGS
<b>Ano</b>	2019
<b>Local</b>	Campus do Vale - UFRGS
<b>Título</b>	Análise da frequência de Mucopolissacaridose tipo I a partir de bases de dados
<b>Autor</b>	PAOLA BARCELOS CARNEIRO
<b>Orientador</b>	URSULA DA SILVEIRA MATTE

## **Análise da frequência de Mucopolissacaridose tipo I a partir de bases de dados**

Paola Barcelos Carneiro<sup>1</sup>, Ursula da Silveira Matte<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Mucopolissacaridose tipo I (MPS I) apresenta padrão de herança autossômico recessivo e está relacionada com o depósito de glicosaminoglicanos devido à deficiência da enzima lisossômica alfa-L-iduronidase (EC.3.2.1.76) codificada pelo gene *IDUA*. A estimativa de frequência das doenças geralmente é realizada a partir dos casos, o que pode não ser fiel com a sua verdadeira incidência. Dessa forma, a utilização de bases de dados populacionais pode auxiliar na estimativa da prevalência aproximada a partir da frequência de mutações patogênicas na população. Existem diversos preditores que permitem a avaliação da patogenicidade das variantes *in silico*, contudo há discordância dos resultados para a mesma variante entre os preditores. Neste contexto, o objetivo deste trabalho é calcular a frequência de MPS I a partir das variantes encontradas em bancos de dados e consideradas patogênicas por intermédio de preditores. Para tal, 2.005 variantes foram obtidas a partir dos bancos de dados populacionais gnomAD (*Genome Aggregation Database*) e ExAC (*Exome Aggregation Consortium*). Em seguida, foram realizadas três filtragens. A primeira destinada a retirar variantes que provavelmente não são patogênicas localizadas em regiões intrônicas, *upstream* e *downstream gene*, 5' e 3' UTRs. A segunda retirar todas as variantes encontradas em homozigose em indivíduos normais amostrados, posto que não apresentam relação com a doença. E a terceira, avaliar variantes patogênicas do tipo sem sentido, sinônimas, *missense*, *indels*, *frameshift* e *splicing*. O efeito de todos os tipos de variantes, com exceção das sem sentido, foi avaliado a partir de preditores. Em seguida, foi calculada a frequência de MPS I a partir da soma total das frequências alélicas das variantes preditas patogênicas com posterior cálculo da frequência genotípica seguindo o princípio de Equilíbrio de Hardy-Weinberger. Após a filtragem, 641 variantes permaneceram para a análise de provável patogenicidade. Dessas, 17 variantes sem sentido foram consideradas patogênicas. E foram analisadas 176 variantes sinônimas das quais 2 foram classificadas como patogênicas pelo preditor Silva (*Silent Variant Analysis using random forests*). Das 345 variantes *missense*, 143 foram consideradas patogênicas no mínimo por três dos cinco preditores analisados (Polyphen2, MultPred, PROVEAN, SIFT e SNPs&Go). E foram avaliadas 14 variantes do tipo *indels* e 19 *inframe*, sendo 12 e 18 consideradas patogênicas pelo SIFT Indel, respectivamente. Finalmente, foram filtradas 70 variantes de *splicing* sendo 27 variantes consideradas patogênicas no mínimo por dois preditores analisados (MultPred, GENSCAN, *Human Splicing Finder* e *Alternative Splice Site Predictor*). Assim, inferiu-se que a frequência aproximada de MPS I é 1:21.700 na população conforme as variantes consideradas patogênicas encontradas a partir dos preditores. A frequência encontrada neste trabalho é bastante superior à estimada a partir de diagnósticos. Acredita-se que este número, por não ter interferência de fatores externos, possa ser mais próximo da real incidência da doença.

**Palavras chave: MPS I, frequência, predição**