

29343

ANÁLISES IN SILICO PARA PREDIÇÃO DO FENÓTIPO NA SUBSTITUIÇÃO DE AMINOÁCIDOS NO GENE DA GALNS

Francyne Kubaski, Ana Carolina Brusius-Facchin, Letícia da Cunha Veber, Roberto Giugliani, Sandra Leistner-Segal

Unidade/Serviço: Serviço de Genética Médica

Introdução: Os métodos computacionais são utilizados para predição de consequências moleculares na substituição de aminoácidos com base na conservação evolucionária ou estrutura protéica, sendo ferramentas importantes no estabelecimento da correlação genótipo-fenótipo, principalmente para mutações novas em doenças heterogêneas do ponto de vista molecular, como a Síndrome de Morquio A (MPS IVA). **Objetivos:** Avaliar 4 softwares de análise in silico: PANTHER 8.1 (conservação evolucionária de aminoácidos e identificação de posições conhecidas como essenciais para função protéica), SIFT (utiliza homologia de sequência), Polyphen 2 (predições baseadas na conservação, dobramento da proteína e estrutura do cristal) e PMUT (recupera informação de uma database de mutações hotspot e analisa SNPs em uma proteína específica); para comparar e prever prognóstico na análise de 3 mutações novas na Síndrome de Morquio A. **Metodologia:** Foram realizadas análises in silico nos 4 softwares (PANTHER 8.1, SIFT, Polyphen 2, PMUT) para as mutações novas: p.V16E, p.E51K, p.C165Y. Os scores do PANTHER 8.1 variam de 0 (nenhum efeito) a valores negativos; SIFT varia de 0 (mais deletério) a 1.0 (mudança completamente tolerável); Polyphen 2 varia de benigno (sem efeito), possivelmente prejudicial, e provavelmente prejudicial; PMUT (patológico ou neutro). **Resultados:** Os resultados obtidos após as análises in silico foram: Panther 8.1 (p.V16E -2.78; p.E51K -2.25; p.C165Y -4.05), SIFT (p.V16E: 0.26 tolerado; p.E51K: 0.5 tolerado; p.C165Y: 0.03 prejudicial), Polyphen 2 (p.V16E: 0.718 possivelmente prejudicial; p.E51K: 0.849 possivelmente prejudicial; p.C165Y: 1 provavelmente prejudicial), PMUT (p.V16E neutro; p.E51K neutro; p.C165Y patológico). **Conclusões:** Até o momento 193 mutações foram descritas no gene da GALNS como causadoras da Síndrome de Morquio A (MPS IVA), dessas 60% são mutações do tipo missense. Assim a identificação de mutações novas na MPS IVA e a predição do fenótipo são desafios no diagnóstico molecular dessa síndrome. As mutações novas aqui descritas podem ser classificadas com base nas características clínicas como tendo fenótipo atenuado (p.V16E, p.E51K) e fenótipo grave (p.C165Y). Todos os softwares utilizados apresentaram concordância na definição da gravidade das mutações (PANTHER 8.1, SIFT, Polyphen 2, PMUT), podendo ser considerados boas ferramentas no esclarecimento da correlação genótipo-fenótipo. Projeto: 11-0214