

**Título: ANÁLISE MOLECULAR DE PACIENTES COM MUCOPOLISSACARIDOSE TIPO I NO BRASIL**

**Autores:** Édina Poletto<sup>1</sup>, Gabriela Pasqualim<sup>1</sup>, Ursula Matte<sup>2</sup> e Roberto Giugliani<sup>3</sup>

**Instituição:** <sup>1</sup>Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular – UFRGS, Porto Alegre; <sup>2</sup>Centro de Terapia Gênica - HCPA, Porto Alegre; <sup>3</sup>Serviço de Genética Médica – HCPA, Porto Alegre.

**Resumo:** Mucopolissacaridose tipo I (MPS I) é uma doença lisossomal de depósito, autossômica recessiva, causada por mutações no gene *IDUA*. O diagnóstico molecular, além de confirmar a suspeita clínica, permite o aconselhamento genético das famílias. O conhecimento sobre o perfil mutacional de uma determinada população pode acelerar o diagnóstico e reduzir seus custos. Embora algumas mutações sejam mais comuns no mundo, as frequências locais podem variar significativamente. O objetivo deste estudo foi analisar o perfil de mutações do gene *IDUA* em pacientes com MPS I no Brasil. Amostras de sangue em EDTA foram utilizadas para a extração de DNA genômico por precipitação em excesso de sais ou por kit comercial de acordo com as instruções do fabricante. Éxons e regiões intrônicas flanqueadoras do gene *IDUA* foram amplificadas por PCR, purificadas com PEG 8000 20% NaCl 2.5M, quantificadas com Low Mass Reader e sequenciadas no analisador genético ABI3500 usando BigDye Terminator v3.1. As sequências foram analisadas por comparação com a sequência de referência genômica (GenBank NG\_008103) e todas as alterações encontradas foram confirmadas por sequenciamento reverso. De 2006 a 2016, 115 pacientes tiveram o diagnóstico molecular de MPS I. Destes, dois pacientes com diagnóstico clínico e bioquímico não tiveram a segunda mutação identificada pelo sequenciamento de Sanger. Um paciente de análise pré-natal apresentou heterozigidade composta para um alelo de pseudodeficiência (c.246C>G [p.(H82Q)]). Entre as alterações, mutações sem sentido foram as mais numerosas, correspondendo a 45%. A mutação mais frequente foi p.W402X, presente em 38% dos alelos. Em seguida, as mutações p.Q70X, p.R621X e p.R619X correspondem juntas a 5%. Mutações de sentido trocado representam 40% de todos os alelos analisados, sendo que a p.P533R foi a segunda mais frequente (16%) do estudo, seguida de p.G208D (4%), e p.R383RH, p.R89Q, p.L18P e p.Y625C, todas com 3%. Por fim, pequenas deleções como c.46\_57del12, c.144\_146delGAG, c.1333\_1335delGAC e c.1044\_1049delCGACAA apresentaram frequência combinada de 9%. Portanto, as mutações p.W402X e p.P533R são as mais frequentes no Brasil, com frequência combinada de 54%. Sendo assim, ao direcionar a análise molecular para os éxons afetados por essas mutações (9 e 11), bem como para os éxons 2, 14 e 8, pode-se cobrir mais de 70% das variações genéticas encontradas nesta população, tornando esta abordagem útil na redução do tempo e do custo do diagnóstico.

**Palavras-Chave:** mucopolissacaridose, diagnóstico molecular, gene *IDUA*