

SALÃO DE
INICIAÇÃO CIENTÍFICA
XXIX SIC

UFRGS
PROPESQ



múltipla 
UNIVERSIDADE
inovadora  inspiradora

Evento	Salão UFRGS 2017: SIC - XXIX SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UFRGS
Ano	2017
Local	Campus do Vale
Título	Análise de Predição de Mutação de MPS I
Autor	PÂMELLA BORGES
Orientador	URSULA DA SILVEIRA MATTE

Título: Análise de Predição de Mutação de MPS I

Autoras: Pâmella Borges, Gabriela Pasqualim e Delva Leão / Orientadora: Ursula Matte / Universidade Federal do Rio Grande do Sul

A mucopolissacaridose do tipo I (MPS I) é uma doença autossômica recessiva, causada por mutações no gene da alfa-L-iduronidase (*IDUA*), proteína envolvida na degradação de glicosaminoglicanos (GAGs). A deficiência completa ou parcial da função da enzima resulta na acumulação lisossomal de GAGs, causando danos progressivos. Com o avanço do diagnóstico molecular, o número de mutações descritas com significado incerto vem aumentando. Existem diversos programas para avaliar a patogenicidade dessas variantes, entretanto esses programas apresentam resultados divergentes para a mesma mutação. Assim, o presente trabalho consiste na análise de patogenicidade das mutações de troca de sentido do gene *IDUA* de quatro diferentes bancos de dados. **Metodologia:** As mutações de troca de sentido foram obtidas de dois bancos de dados populacionais, o ExAC (*Exome Aggregation Consortium*) e o gnomAD (*Genome Aggregation Database*), um banco de dados de domínio público, o dbSNP (*The Short Genetic Variations database*) e um banco de dados curado, o HGMD (*Human Gene Mutation Database*). Essas mutações foram então agrupadas em um único arquivo, onde foram avaliadas com oito programas de predição: Polyphen2, MutPred, SIFT, PROVEAN, PhD-SNP, PANTHER, SNPs&GO e M-CAP. A classificação foi baseada no consenso de pelo menos seis dos oito programas (75%). A sensibilidade e especificidade dos programas foi avaliada a partir dos dados do HGMD e da literatura. **Resultados:** Foram analisadas 466 variantes, das quais 225 estavam presentes no ExAC, 316 no gnomAD, 100 no HGMD e 226 no dbSNP. 32.6% das mutações não tiveram consenso, sendo que 7 têm significado conhecido por estarem presentes no HGMD e na literatura (4 patogênicas e 3 não patogênicas), 23 patogênicas descritas no HGMD e 3 (1 patogênicas e 2 não patogênicas) descritas na literatura. 30.7% das mutações foram classificadas como patogênicas, sendo 19 presentes tanto no HGMD quanto na literatura (18 patogênicas e 1 não patogênica), 42 mutações patogênicas presentes no HGMD e 3 (2 patogênicas e 1 não patogênica) descritas na literatura. Algo interessante de observar é que as 2 mutações classificadas erroneamente como patogênicas são pseudodeficiências. 36.7% das mutações foram classificadas como não patogênicas, 3 polimorfismo estão descritos na literatura e no HGMD, 5 são descritas na literatura e 4 mutações patogênicas presentes no HGMD. A sensibilidade e especificidade dos programas foi baseada na lista curada com 100 mutações do HGMD e literatura (93 patogênicas e 7 não patogênicas). O programa que mais classificou mutações como patogênica foi o M-CAP (95.3%), assim como foi o que teve máxima sensibilidade. Entretanto obteve 0% de especificidade. Do outro lado do espectro, o SNPs&GO foi o que mais avaliou mutações como não patogênicas (82.4%) e apresentou máxima especificidade com baixa sensibilidade (0.495). MutPred, Polyphen2, PROVEAN, PhD-SNP, PANTHER e SIFT apresentaram sensibilidade/especificidade de 0.817/0.714, 0.903/0.429, 0.796/0.571, 0.753/0.714, 0.611/0.714, 0.742/0.714 e classificaram 42%, 67.8%, 50.8%, 37.5%, 31.5%, 48.9% das mutações como patogênicas, respectivamente. Dois programas não deram a análise de patogenicidade de todas as mutações, o M-CAP, que não analisou 3.64% e o PANTHER, que não analisou 0.64%. **Conclusão:** Para o gene *IDUA*, o MutPred é uma das ferramentas mais adequadas, apresentando alta especificidade e sensibilidade.