

UTILIZAÇÃO DE BANCOS DE DADOS GENÔMICOS PARA INVESTIGAÇÃO DA FREQUÊNCIA DE DOENÇAS GENÉTICAS RARAS

Autora: Pâmella Borges

Orientadora: Ursula Matte

Centro de Terapia Gênica, HCPA

pborges@hcpa.edu.br



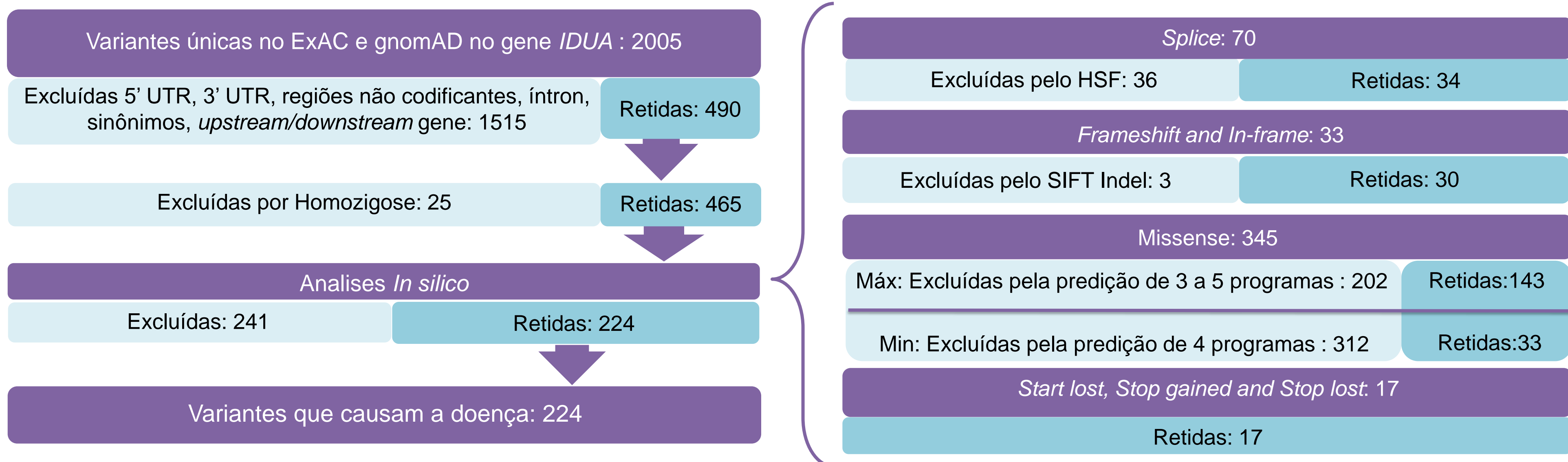
INTRODUÇÃO

As mucopolissacaridoses (MPS, Tabela 1) são um grupo de doenças lisossômicas caracterizadas pelo acúmulo de um ou mais tipos de glicosaminoglicanos (GAGs). Dados relativos à frequência das MPS são difíceis de obter, existindo dados apenas para alguns países ou regiões. Os avanços nas tecnologias de sequenciamento possibilitaram a criação de bancos de dados populacionais, que fornecem valiosas informações sobre padrões genéticos. Assim, o objetivo do trabalho é utilizar as informações genéticas presentes nos bancos de dados populacionais para calcular as frequências globais das MPS.

METODOLOGIA

As frequências das MPS foram calculadas a partir de dois bancos de dados populacionais disponíveis *online*: gnomAD e ExAC. Analisaram-se 16656 variantes, sendo 2005 de MPS I, 961 de MPS II, 2043 de MPS IIIA, 1048 de MPS IIIB, 1533 de MPS IIIC, 1141 de MPS IIID, 2988 de MPS IVA, 1629 de MPS IVB, 1159 de MPS VI, 1067 de MPS VII e 1082 de MPS IX. As etapas da seleção de variantes estão representadas na Figura 1, exemplificando o passo a passo com as variantes de MPS I analisadas.

Figura 1. Exemplo de esquema com todas as etapas da seleção de variantes para o gene *IDUA* (MPS I).



Com os resultados dessas análises, a frequência alélica das variantes consideradas patogênicas foi usada para calcular a frequência das doenças utilizando a equação de Hardy-Weinberg.

RESULTADO E DISCUSSÃO

As frequências calculadas foram comparadas com as existentes na literatura, como exemplificado na Tabela 1.

Tabela 1: Frequência da doença estimada neste estudo em comparação com a incidência (em 100.000) relatada por Khan et al. (2017).

Tipo de MPS	Gene	Frequência do estudo (máx. – min.)	Frequências da literatura Khan et al. 2017 (máx. – min.)
MPS I	IDUA	5,47 – 1,60	3,62 – 0,11
MPS III A	SCSH	1,69 – 0,28	1,62 – 0,08
MPS III B	NAGLU	0,99 – 0,31	0,72 – 0,02
MPS III C	HGSNAT	1,45 – 0,10	0,42 – 0,03
MPS III D	GNS	0,38 – 0,04	0,10 – 0,09
MPS IV A	GALNS	1,87 – 0,31	1,30 – 0,15
MPS IV B	GLB1	1,43 – 0,50	0,14 – 0,01
MPS VI	ARSB	0,85 – 0,15	7,85 – 0,02
MPS VII	GUSB	0,73 – 0,37	0,29 – 0,02
MPS IX	HYAL1	0,50 – 0,14	NA

Os valores de frequência para a MPS II não puderam ser calculados. Muitas variantes foram excluídas por homo ou hemizigose, já que essa é uma doença ligada ao X, deixando um número muito baixo (23) de variantes consideradas patogênicas. As frequências obtidas para as demais MPS seguiram o padrão esperado e apresentaram frequências maiores do que as apresentadas na literatura. Como esses valores são calculados a partir do número de diagnósticos realizados, podem ser subestimados.

CONCLUSÃO

Este estudo demonstra que é possível usar dados de bancos populacionais para estimar as frequências de doenças genéticas raras.