

## Algoritmos computacionais são usados no estudo da **Síndrome de Dravet**

Interpretar o significado clínico das variantes genéticas encontradas em testes moleculares pode ser desafiador, principalmente, quando os resultados envolvem Variantes com Significado Desconhecido, cujas relações causais com uma determinada doença nem sempre são evidentes.

Atenta a essa questão e com o objetivo de dirimir interpretações duvidosas, errôneas ou incompletas desses exames, a pesquisa *A comprehensive analysis of missense mutations in SCN1A in patients with Dravet syndrome improves interpretation of clinically relevant variants*, realizada na Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, avaliou os algoritmos de predição dos efeitos funcionais para um dos genes mais relevantes no diagnóstico e tratamento da Síndrome de Dravet (DS, na sigla em inglês), o SCN1A.

O estudo, premiado em segundo lugar durante a X Semana de Pesquisa da FCM, foi conduzido pela bióloga Marina Coelho Gonsales no âmbito do programa de pós-graduação em Fisiopatologia Médica e contou com a orientação da médica geneticista Íscia Lopes-Cendes, docente do Departamento de Genética Médica da FCM.

A fim de prever com mais assertividade, os possíveis efeitos nocivos à saúde, também chamados de deletérios, das mutações em SCN1A nos pacientes com DS, a pesquisa avaliou o uso de dez diferentes algoritmos computacionais, individualmente, e, a partir da combinação da pontuação obtida em cinco deles, desenvolveu um classificador mais confiável de previsão. “Também realizamos testes de permutação para avaliar se as mudanças de aminoácidos são predominantes em regiões específicas de proteínas”, acrescenta Marina.

A simulação computacional (*in silico*) mostrou que mais de 90% das mutações de SCN1A missense em pacientes com DS foram consideradas deletérias por pelo menos metade dos algoritmos utilizados. E, mais da metade (57,5%) foi predita como deletéria por todos os programas utilizados.

“Nosso modelo de predição também classificou a maioria das mutações como deletérias (98%), com alta precisão, sensibilidade e taxas de especificidade,

demonstrando ser uma alternativa de análise preditiva mais confiável pela combinação de mais de um algoritmo”.

Os algoritmos também classificaram algumas alterações como benignas, indicando a existência de variantes não deletérias em SCN1A. “É possível que essas variantes tenham sido, até o momento, equivocadamente associadas à Síndrome de Dravet”, afirma Marina.

A pesquisa averiguou, ainda, que embora algumas mutações, potencialmente deletérias, sejam encontradas em todo o gene, existe uma maior frequência de mutação nas regiões que codificam a porção formadora de poros e o sensor de voltagem da proteína. “Esta descoberta suporta a hipótese de que a localização das mutações missense pode contribuir para a gravidade do fenótipo clínico. No entanto, mesmo que haja essa tendência, ainda são encontradas mutações em toda a proteína, portanto, os pontos críticos são difíceis de serem definidos”, explica.

A combinação de diferentes métodos e abordagens melhora a predição dos efeitos fenotípicos das variantes do SCN1A, e pode ser um aliado importante para a terapêutica clínica dos pacientes com DS.

“Controvérsias quanto à utilidade clínica dos testes genéticos para síndromes epiléticas tais quais a DS, são frequentemente levantadas, apesar da clara contribuição desses exames no estabelecimento de diagnósticos mais precisos, e na melhor compreensão etiológica das doenças. Todavia, eles também podem oferecer um tratamento mais adequado a esses pacientes, servindo de base, inclusive, para o desenvolvimento de recomendações internacionais de diagnóstico molecular para síndromes epiléticas, minimizando o histórico de relatos inconclusivos”, finaliza. 🏠

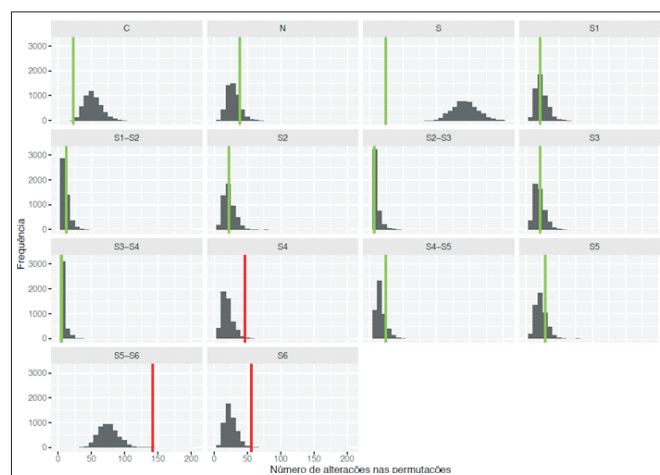


Figura 1. Resultado do teste de permutação para o número de alterações por segmento; linhas verticais indicam os valores observados (verde: nível de significância > 0,10; amarelo: 0,10 > nível de significância > 0,05; vermelha: nível de significância < 0,05).

## você sabia?

A Síndrome de Dravet (DS) também conhecida por Epilepsia Mioclônica Grave da Infância (SMEI, na sigla em inglês) é uma doença rara, ainda sem cura, caracterizada pela manifestação de crises epiléticas de difícil controle já no primeiro ano de vida da criança. Comorbidades associadas à DS podem incluir problemas de comportamento e atraso no desenvolvimento, infecções respiratórias crônicas, autismo, dentre outras.

**Tese:** A comprehensive analysis of missense mutations in SCN1A in patients with Dravet syndrome improves interpretation of clinically relevant variants

**Autora:** Marina Coelho Gonsales

**Orientadora:** Íscia Lopes-Cendes

**Programa:** Pós-Graduação em Fisiopatologia Médica

**Texto:** Camila Delmondes

Assessoria de Relações Públicas e Imprensa da FCM, Unicamp