



artigos breves_ n. 8

Base de dados internacional de variantes genéticas do gene *MTM1*: contributos para o perfil epidemiológico da miopatia miotubular

Jorge Oliveira, Márcia E. Oliveira, Rosário Santos

Unidade de Investigação e Desenvolvimento. Departamento de Genética Humana, INSA.

A miopatia miotubular (MIM#310400, XLMTM) é uma doença neuromuscular rara, e que se caracteriza, na sua forma clássica, por hipotonia neonatal grave e ausência de respiração espontânea, o que geralmente compromete a sobrevivência destes doentes. Esta patologia deve-se ao défice de miotubularina – uma fosfatase lipídica envolvida nos processos de regulação de vesículas de transporte intracelular e subsequentemente na diferenciação das fibras musculares.

Os autores desenvolveram uma base de dados específica de *locus* (*locus specific database*, LSDB) para o gene *MTM1*, que codifica a miotubularina, recorrendo à aplicação informática Leiden Open Variation Database (LOVD) (<http://www.lovd.nl/MTM1>). Os dados clínicos e genéticos foram recolhidos a partir da literatura ou submetidos diretamente por diferentes investigadores. A MTM1-LOVD foi oficialmente reconhecida a nível internacional através do seu registo na Human Genome Variation Society (<http://www.hgvs.org/dblist/glsdb.html>).

Atualmente a MTM1-LOVD inclui 487 mutações, identificadas em 485 doentes com XLMTM (*Gráfico 1*), entre as quais estão 25 mutações novas. Durante a implementação da LSDB verificou-se que não tinham sido reportadas grandes duplicações no gene *MTM1*. A subsequente pesquisa deste tipo de alteração num grupo de doentes portugueses com suspeita de XLMTM mas sem diagnóstico diferencial, resultou na identificação de um doente com uma duplicação que abrange os exões 1 a 5. Esta mutação foi caracterizada recorrendo a diversas técnicas, incluindo sequenciação de nova geração.

A validação da patogenicidade de mutações é geralmente um processo moroso e dispendioso, dependendo muitas vezes de dados existentes em publicações científicas e base de dados. Contudo, estes recursos não estavam otimizados para o gene *MTM1*. O desenvolvimento da MTM1-LOVD permitiu a rápida transposição de novas variantes para o domínio público, contribuindo para o alargamento do espectro mutacional do gene *MTM1* e para o desenho do perfil epidemiológico da XLMTM. Futuramente, recorrendo à MTM1-LOVD, pretende-se estimar a incidência desta patologia a nível Europeu.

Bibliografia:

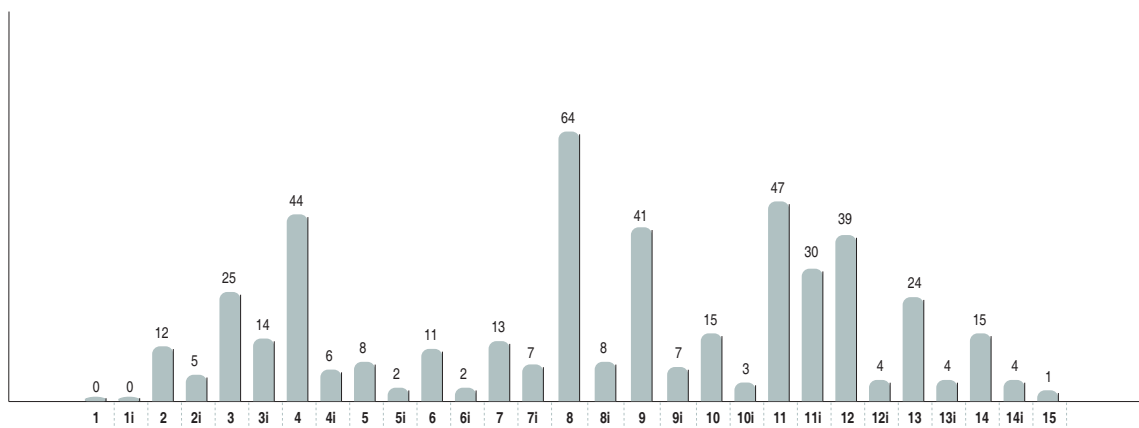
Oliveira J, *et al.* Expanding the MTM1 mutational spectrum: novel variants including the first multi-exonic duplication and development of a locus-specific database. *Eur J Hum Genet.* 2012 Sep 12. doi: 10.1038/ejhg.2012.201

→ *continua*

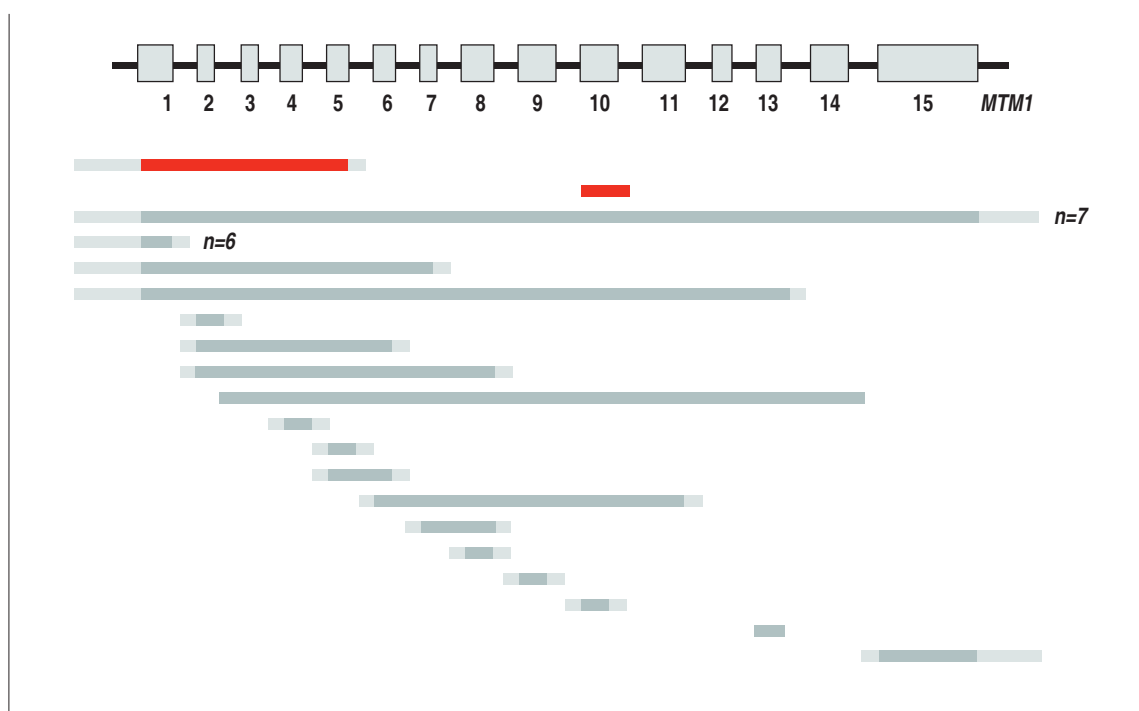
artigos breves_ n. 8

Gráfico 1:  Mutações identificadas no gene *MTM1* e incluídas na base de dados *MTM1-LOVD* (dados de Novembro de 2012).

A



B



(A) Número de mutações pontuais (localizadas nos exões e intrões indicados);

(B) Grandes deleções (barras cinzentas) e duplicações (barras vermelhas) identificadas no gene *MTM1*.

Pontos de quebra não delineados estão indicados a cinzento claro.