

1152**GENE NPC1: IDENTIFICAÇÃO DE NOVAS VARIAÇÕES NA COORTE BRASILEIRA DE PACIENTES COM A DOENÇA DE NIEMANN-PICK TIPO C**

Márcia Polese-Bonato, Hugo Bock, Maria Cristina Matte, Rafaella Mergener, Mirela Severo Gil, Fernanda de Souza Timm, Rejane Gus, Roberto Giugliani, Maria Luiza Saraiva-Pereira. Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

O gene NPC1 está localizado no locus 18q11, se divide em 25 exons e abrange 47 kb, com um transcrito de 4,9 Kb que codifica uma proteína transmembrana com 1278 aminoácidos, localizada nos lisossomos. O gene NPC2 está localizado no locus 14q24, organizado em 5 exon, extensão 13 kb e transcrito de 0,9 Kb que codifica uma glicoproteína solúvel com 131 aminoácidos. Mutações em ambos os genes estão associados à doença de Niemann Pick tipo C (NP-C), uma doença autossômica recessiva, caracterizada pelo acúmulo de glicolipídeos e colesterol não esterificado nos lisossomos levando para progressiva neurodegeneração e variável hepatoesplenomegalia. O objetivo deste trabalho foi descrever as variações novas identificadas em pacientes com NP-C. Um total de 16 pacientes não relacionadas foram incluídas neste estudo. O DNA foi isolado a partir do sangue periférico por métodos padrões. As regiões codificantes do genes NPC1 e NPC2 foram amplificadas por PCR e sequenciados pelo método de Sanger, seguindo para eletroforese no analisador genético 3130xl (ABI). As variações foram comparadas ao banco de NP-C (<http://npc.fzk.de/>) e análise in silico realizadas quando necessário. Nesses pacientes, dezenove variações novas foram identificadas e classificadas como patogênicas de acordo com as análises in silico. As variações p.A183T, p.S667L, p.G911S e p.G1240R causam mudança na polaridade do aminoácido, enquanto que as variações p.S365P, p.S667L p.A764V, p.A1108V e p.G1240R estão localizadas em regiões transmembrânicas. Alterações em outros domínios funcionais, como em pontes dissulfeto (p.C238R), regiões de ligação e transferência de colesterol (p.A183T), em regiões conservadas (p.C238R, p.S667L, p.A764V, p.R1183H e p.A1187G), também foram identificadas. Outras variações (p.G710Afs*19, p.S151Pfs*18, p.Val231Glyfs*2 e p.P733Sfs*10) determinam alteração da fase de leitura (frameshift), produzindo proteínas truncadas. Estas variações novas podem afetar a conformação e/ou a função das proteínas. Estes achados podem contribuir para a compreensão da fisiopatologia da doença, bem como auxiliar na busca de alvos para o desenvolvimento de novas terapias para pacientes com NP-C. (Apoio financeiro: FIPE-HCPA, CNPq, FAPERGS e Actelion). Projeto aprovado pelo CEP HCPA. Palavra-chave: doença de Niemann-Pick tipo C; gene NPC1; variações novas.