

1332**DESCRIÇÃO DE UMA NOVA MUTAÇÃO NO PEPTÍDEO SINAL DO GENE IDUA QUE LEVA UM FENÓTIPO ATENUADO CARACTERÍSTICO DE MPS I**

Gabriela Pasqualim, Márcia Gonçalves Ribeiro, Gustavo Guida Godinho da Fonseca, Marina Szlago, Andrea Schenone, Aída Lemes, Maria Verónica Muñoz Rojas, Ursula Matte, Roberto Giugliani. Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

Introdução: A mucopolissacaridose do tipo I (MPS I) é uma doença autoossômica recessiva rara causada por mutações no gene de enzima lisossômica α -L-iduronidase (IDUA). Essa deficiência leva ao acúmulo progressivo dos glicosaminoglicanos (GAGs) sulfato de heparan e dermatan nos tecidos com subsequente alteração da função celular e dano em múltiplos órgãos. **Objetivos:** Avaliar o genótipo de pacientes com diagnóstico bioquímico de MPS I sem a presença de visceromegalia. **Métodos:** DNA genômico foi extraído de sangue periférico de 4 pacientes com de MPS I com o kit EasyDNA. Os éxons do gene IDUA foram amplificados, purificados com EXO-SAP, quantificados com Low Mass e sequenciados em equipamento ABI3500 com BigDye Terminator v3.1. As sequências foram analisadas por comparação com a sequência de referência NG_008103.1 (GenBank) e as alterações foram confirmadas por sequenciamento da fita reversa. O programa Phobius foi usado para avaliar o efeito das mutações encontradas. **Resultados e discussão:** A mutação c.53C>T (p.L18P) foi identificada em homozigose em 3 pacientes e em heterozigose com a mutação c.1205 >A (p.W402X) em outro paciente. De acordo com o programa Phobius, essa alteração reduz o peptídeo sinal de 26 para 25 nucleotídeos, reduzindo o seu núcleo hidrofóbico (região H) de 12 para 10 resíduos e aumentando a região C (polar e local do sítio de clivagem do peptídeo) de 7 para 8 aminoácidos. Além disso, o resíduo de prolina adicionado ao núcleo hidrofóbico é hidrofílico e rígido, o que leva ao rompimento das α -hélices. Dessa forma, essa mutação não altera apenas o tamanho do peptídeo sinal mas também sua estrutura, o que pode impedir a secreção da enzima. O fenótipo gerado por esta mutação em todos os pacientes se limita a sintomas nas articulações, ossos e infecções respiratórias. As razões pelas quais essa mutação leva a um fenótipo tão característico ainda são desconhecidas. Afinidade diferencial por substratos particulares é uma possível causa. **Conclusão:** A mutação c.53C>T (p.L18P) altera a estrutura do peptídeo sinal, o que possivelmente prejudica seu transporte para os lisossomos. Além disso, ela leva a um fenótipo atenuado com sintomas principalmente ósseos e nas articulações; sem visceromegalias, doença cardíaca ou comprometimento cognitivo. Projeto aprovado pelo CEP HCPA. Palavra-chave: IDUA; p.L18P; peptídeo sinal. Projeto 06-397