

P 4132**Gene da fenilalanina-hidroxilase: identificação de mutações comuns associadas à fenilcetonúria**

Naiany Canabarro Cielo, Gabriel Vasata Furtado, Maria Luiza Saraiva-Pereira
Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

A fenilalanina-hidroxilase (PAH) é a enzima responsável pela metabolização da fenilalanina (Phe), a qual é convertida em tirosina (Tyr), sendo responsável por essa etapa essencial dentro do metabolismo de aminoácidos aromáticos. Essa enzima é codificada pelo gene *PAH*, o qual está localizado no *locus* 12q22-q24.2. Mutações nesse gene estão associadas à fenilcetonúria (PKU), uma doença genética rara, de herança autossômica recessiva, causada pela deficiência enzimática total ou parcial da enzima fenilalanina-hidroxilase. A deficiência desta enzima leva a um acúmulo de Phe e de seus metabólitos nos tecidos dos pacientes, causando retardo mental, convulsões e hiperatividade, entre outras manifestações clínicas. O diagnóstico dos pacientes é realizado através da determinação bioquímica dos níveis de Phe no plasma e a análise molecular é um procedimento complementar na caracterização da doença. Entretanto, o conhecimento das alterações gênicas encontradas nos pacientes contribui para estabelecer possíveis associações genótipo-fenótipo nessa patologia. Portanto, o objetivo deste estudo foi a identificação das mutações comuns no gene *PAH* em pacientes com PKU. Nesta etapa do trabalho, foram incluídas amostras de DNA de 6 pacientes com PKU. As mutações frequentes previamente identificadas na nossa população (IVS2+5G>C, p.I65T, p.R261X, p.R261Q, p.V388M, p.R408W e IVS12+1G>A) foram avaliadas através de análises qualitativa por PCR em tempo real, seguido por discriminação alélica, ou por PCR seguido por digestão com enzima de restrição. O sequenciamento de Sanger foi utilizado, quando necessário, para confirmação do(s) resultado(s) obtido(s). Até o momento, a mutação IVS12+1G>A foi identificada em um alelo de um paciente incluído no estudo. A estratégia aplicada é uma forma rápida de analisar mutações previamente conhecidas em regiões gênicas. Essa estratégia se mostrou eficiente na nossa experiência na avaliação do gene *PAH*. Esses resultados contribuem para melhorar a distribuição alélica de alterações gênicas associadas à PKU. Esses dados, associados aos dados clínicos dos pacientes, podem melhorar o conhecimento atual do efeito dessas mutações no genoma humano, podendo contribuir para a caracterização de fatores modificadores do fenótipo na PKU (Apoio: PIBIC-HCPA, FIPE-HCPA, CAPES).

Palavras-chaves: Fenilalanina-hidroxilase, fenilcetonúria, análise molecular. Projeto 05-469