

**1263****FREQUÊNCIAS ALÉLICAS DE MUTAÇÕES E POLIMORFISMOS NOS GENES NPC1 E NPC2 DE PACIENTES COM SUSPEITA PARA A DOENÇA DE NIEMANN-PICK TIPO C**

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

A doença de Niemann-Pick tipo C (NP-C), uma condição de herança autossômica recessiva, se caracteriza pelo acúmulo de glicolípídeos e colesterol não esterificado nos lisossomos, levando à neurodegeneração e hepatoesplenomegalia. Dois genes estão associados à NPC: o gene NPC1, que se encontra no locus 18q11 e está dividido em 25 éxons, e o gene NPC2, que se encontra no locus 14q24 e é composto por 5 éxons. Seus transcritos codificam uma proteína transmembrana com 1278 aminoácidos e uma glicoproteína solúvel com 131 aminoácidos, respectivamente, ambas localizadas nos lisossomos. O objetivo desse trabalho foi identificar as mutações nos genes NPC1 e NPC2 em pacientes com suspeita clínica de NP-C. No total, 212 pacientes não relacionados foram incluídos na análise. O DNA foi extraído a partir do sangue periférico por metodologia padrão. As regiões codificantes dos genes NPC1 e NPC2 foram amplificadas por PCR e sequenciadas pelo método de Sanger, seguindo por eletroforese capilar no analisador genético 3130xl (ABI). Do total de 212 pacientes incluídos no estudo, mutações foram encontradas em 67 deles, as quais se distribuíram da seguinte forma: 64 com mutações em NPC1 (95,52%) e três em NPC2 (4,48%). Foram identificados 115 (27,12%) alelos mutados no gene NPC1 e cinco (1,18%) no gene NPC2. A mutação mais frequente em NPC1 foi p.A1035V (21,81%), seguida pela p.P1007A (12,72%). No oeste Europeu, a mutação mais frequente é a p.I1061T, exceto em Portugal, onde a mutação mais frequente foi a mesma mutação observada na nossa coorte. Os polimorfismos mais frequentes nos 424 alelos foram p.I642M (71,46%) e p.I858V (51,65%). Esses achados podem contribuir para um diagnóstico mais eficaz da doença e para a melhor compreensão da fisiopatologia dessa doença, contribuindo também para o tratamento dos pacientes com NPC. (Apoio financeiro: FIPE-HCPA, CNPq, FAPERGS e Actelion). Palavra-chave: Doença de Niemann-Pick tipo C; gene NPC1; sequenciamento de DNA. Projeto 05-168