

**31055****ANÁLISE DE VARIANTES POLIMÓRFICAS EM GENES CANDIDATOS A MODIFICADORES DE FENÓTIPO DA DOENÇA DE GAUCHER**Marina Siebert, Gabriel Vasata Furtado. **Orientador:** Maria Luiza Saraiva Pereira**Unidade/Serviço.:** Laboratório de Identificação Genética/Centro de Pesquisa Experimental; Serviço de Genética Médica

A glicosidase (GCase) é uma hidrolase lisossômica de 497 aminoácidos endereçada aos lisossomos via receptor LIMP-2, cuja atividade enzimática é ativada pela saposina C (SapC). A GCase é codificada pelo gene da glicosidase (GBA). Mutações nesse gene causam deficiência da atividade de GCase sendo responsável pela doença de Gaucher (DG), uma desordem hereditária autossômica recessiva. Apesar de ser uma doença monogênica e do amplo espectro de mutações no gene GBA, a compreensão da correlação entre o genótipo e o fenótipo permanece limitada e parece ser influenciada por efeitos de modificadores, sejam eles genéticos ou ambientais. Entre os genes descritos como candidatos a modificadores do fenótipo da DG encontram-se o gene SCARB2 (codifica o receptor LIMP-2), o gene PSAP (codifica a proteína SAP-C) e o gene CLN8 (codifica a proteína CLN8, a qual parece proteger contra o efeito cumulativo do substrato na DG). O objetivo desse estudo foi analisar variantes polimórficas nos genes SCARB2, PSAP e CLN8 em pacientes brasileiros com DG. A amostra foi constituída por 134 pacientes com DG não-relacionados, os quais foram previamente diagnosticados através da avaliação da atividade enzimática. Um grupo de 100 indivíduos normais foram incluídos com controles. A extração de DNA foi realizada a partir de uma amostra de sangue periférico. Os SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms) foram selecionados através do HapMap. A análise dos polimorfismos nos genes SCARB2 (rs6532244 e rs6825004), PSAP (rs2070968, rs7869 e rs2854992) e CLN8 (rs7008465 e rs11136424) foi realizada através de PCR utilizando sondas fluorescentes. As análises estatísticas foram feitas com auxílio do programa SPSS v.19. Após a genotipagem dos SNPs, as frequências alélicas encontradas no grupo de pacientes não apresentaram diferença estatisticamente significativa quando comparadas às frequências identificadas no grupo controle. Em relação a frequência genotípica, apenas o SNP rs6532244 no gene SCARB2 apresentou diferença estatística ( $p=0,019$ ) entre os grupos, sendo que o genótipo A/A está mais associado ao grupo de pacientes. Os resultados não mostraram associação entre a gravidade da DG e os SNPs analisados. Além disso, analisamos a possível associação entre os SNPs e as mutações N370S e L444P (ambas mutações comuns no gene GBA) em um ou em ambos os alelos no grupo de pacientes. O SNP rs7008465 no gene CLN8 parece estar associado à mutação N370S, sendo que pacientes com o genótipo N370S/N370S estão mais associados ao genótipo G/G. O genótipo C/C do SNP rs7869 no gene PSAP parece estar mais associado ao grupo de pacientes que apresentam pelo menos um alelo N370S, enquanto o genótipo T/T está mais associado ao grupo de pacientes sem alelos N370S e L444P no seu genótipo. Os demais SNPs analisados não parecem estar associados com as mutações comuns N370S e L444P no gene GBA. Os resultados obtidos nesse estudo não permitiram realizar uma associação direta entre os SNPs analisados e a forma clínica da DG. Esses resultados indicam que, muito provavelmente, a influência desses genes está associada a manifestações fenotípicas específicas na DG. (Apoio financeiro: CNPq, FAPERGS e FIPEHCPA). Projeto: 08-396