

P 3934**Mutações nos genes NPC1 e NPC2 e a Doença de Niemann-Pick tipo C**

Ana Carolina Silva Rodrigues-Farias, Márcia Polese-Bonatto, Hugo Bock, Maria Cristina Matte, Mirela Severo Gil, Fernanda Timm Seabra de Souza, Rejane Gus, Roberto Giugliani, Maria Luiza Saraiva-Pereira
Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

Niemann-Pick tipo C (NP-C) é uma doença lisossômica de depósito, de herança autossômica recessiva, com incidência estimada em 1:150.000 nascidos-vivos, caracterizada por hepatosplenomegalia e neurodegeneração progressiva. A NP-C é causada por mutações em um de dois diferentes genes: o gene *NPC1*, que está localizado no *locus* 18q11, organizado em 25 éxons, e o gene *NPC2*, que está localizado no *locus* 14q24, organizado em 5 éxons. Ambos os genes codificam proteínas que se localizam nos lisossomos/endossomo tardio e a proteína mutada acarretará depósito de glicosíngolípídeos e colesterol não esterificado. O objetivo deste trabalho foi identificar mutações nos genes *NPC1* e *NPC2* em pacientes com NP-C. Do total de 257 pacientes com suspeita clínica, 58 indivíduos não-aparentados foram incluídos nessa análise, por apresentarem resultado positivo no teste do Filipin ou por uma suspeita clínica forte. O DNA foi isolado a partir do sangue periférico por metodologias padronizadas. As regiões codificantes dos genes *NPC1* e *NPC2* foram amplificadas por PCR e sequenciadas pelo método de Sanger, seguido para eletroforese no analisador genético ABI3130xl. As variações de sequência encontradas foram comparadas ao banco de dados de NP-C e análises "in silico" foram realizadas, quando necessário. A maioria dos pacientes apresentaram mutações no gene *NPC1* (56 ou 97%), sendo que foram encontrados 2 pacientes com mutações em *NPC2* (3%). Destes indivíduos, 50% são homocigotos para determinada mutação e os demais são heterocigotos compostos. No total, foram identificadas 33 mutações diferentes no gene *NPC1*, sendo que as mais frequentemente encontradas foram p.A1035V (24%), p.P1007A (19%) e p.F1221Sfs*21 (12%). No gene *NPC2* foi encontrada somente a mutação p.E20X. Até o momento, foram identificadas 6 mutações novas no nosso estudo. A mutação mais frequente relatada nesse estudo (p.A1035V) é também a mais frequentemente encontrada em Portugal. Por outro lado, os dados de outros países europeus indicam a p.I1061T como a mutação mais frequente. Após a identificação dos pacientes, foram identificados indivíduos heterocigotos e outros pacientes em fase inicial das manifestações clínicas, demonstrando a importância da análise molecular para identificação de novos casos da doença. Além disso, o trabalho permitiu acrescentar novos dados sobre as bases moleculares de NP-C. (Apoio financeiro: FIPE-HCPA, CNPq e Actelion). Projeto aprovado pelo CEP HCPA. Palavras-chaves: Niemann-Pick tipo C, genes NPC1 e NPC2, análise molecular.

Projeto 05-168