

**30665**

ANÁLISE MOLECULAR DOS GENES NPC1 E NPC2 EM PACIENTES COM A DOENÇA DE NIEMANN-PICK TIPO C  
Maria Cristina Cotta Matte, Marcia Polese, Hugo Bock, Suelen dos Santos Melo, Evelize Bohn, Barbara Silveira, Rafaela Radomski da Silva, Fernanda Timm Seabra de Souza, Roberto Giugliani. **Orientador:** Maria Luiza Saraiva Pereira  
**Unidade/Serviço:** Laboratório de Identificação Genética - CPE

A doença de Niemann-Pick tipo C (NP-C) é uma desordem neurodegenerativa, de herança autossômica recessiva, caracterizada pelo acúmulo de colesterol não esterificado em lisossomos ou endossomos tardios. A NP-C é causada por mutações nos genes NPC1 e NPC2, os quais se localizam nos loci 18q11-q12 e 14q24.3. Mutações no gene NPC1 são responsáveis por aproximadamente 95% dos casos da doença. A investigação laboratorial de casos com suspeita de NP-C começa pela realização do teste de Filipin, o qual é realizado em cultura de fibroblastos a partir de biópsias de pele. Os casos com resultados positivos e aqueles casos que, mesmo com resultado negativo nesse teste, apresentam uma suspeita clínica forte de apresentar a doença, são posteriormente submetidos à análise molecular dos genes NPC1 e NPC2. Portanto, a análise molecular é uma ferramenta de extrema importância para auxiliar o diagnóstico desta doença. Identificar alterações gênicas (mutações e polimorfismos) nos genes NPC1 e NPC2 em pacientes com suspeita clínica de NP-C. A amostra foi composta por 149 pacientes não aparentados e o DNA desses pacientes foi isolado a partir de uma amostra de sangue periférico através da técnica de precipitação por excesso de sais. Em seguida, o DNA foi à amplificação por PCR utilizando-se primers específicos para toda a região codificante dos genes (NPC1 - 25 éxons e NPC2 - 5 éxons). Os amplicons foram submetidos ao sequenciamento direto e os produtos foram resolvidos por eletroforese capilar com o auxílio do programa GeneMapper v.2 e a identificação das mutações foi realizada através da comparação das sequências de interesse com uma sequência referência, com auxílio do programa SeqScape v.2.5 (Applied Biosystems). Neste trabalho, encontramos, no total, mutações em 61 pacientes do grupo. Do total de 398 alelos, mutações foram encontradas em 102 (25,6%) alelos. As mutações mais frequentes foram a p.A1035V (18,6%) e a p.P1007A (17,6%) no gene NPC1. É importante salientar que, entre os pacientes com teste do Filipin inconclusivo, 3 dos 4 pacientes foram identificados como homocigotos para a mutação p.P1007A. Somente 2 indivíduos apresentaram variações no gene NPC2, sendo ambos homocigotos para a mutação p.E20X. Através desse trabalho foi possível identificar o perfil molecular dos pacientes com NP-C encaminhados para o nosso laboratório. Os resultados desse trabalho ressaltam ainda a importância da realização da análise molecular em pacientes com forte suspeita clínica de NP-C, principalmente em situações onde o resultado de Filipin é inconclusivo ou negativo. (Apoio financeiro: FIPE-HCPA, CNPq, FAPERGS e Actelion). GPPG 05-168