

P 1874**Nova atualização das informações moleculares das Mucopolidoses II e III alfa/beta na população brasileira**

Nataniel Ludwig; Renata Voltolini Velho; Fernanda Sperb-Ludwig; Sandra Pohl; Ida Vanessa Doederlein Schwartz - HCPA

Introdução: A GlcNAc-fosfotransferase é um complexo hexamérico residente no complexo de Golgi que realiza a adição de resíduos de manose-6-fosfato (M6P) nas hidrolases lisossômicas. Após esse passo, a enzima descobridora realiza a remoção da manose, expõe os resíduos de fosfato e possibilita que as hidrolases sejam reconhecidas pelos receptores de M6P e direcionadas aos compartimentos lisossomais. Alterações patogênicas em GNPTAB podem causar atividade residual, ou nula, da GlcNAc-fosfotransferase que acaba por gerar o extravasamento das hidrolases lisossômicas ao meio extracelular e o acúmulo de substratos nos lisossomos, e por fim as doenças Mucopolidose (ML) II ou III alfa/beta. Objetivos: caracterizar as alterações patogênicas em GNPTAB e estabelecer as relações genótipo-fenótipo em um grupo de pacientes brasileiros não relacionados com ML II ou III alfa/beta. Metodologia: Amostragem por conveniência e inclui pacientes com diagnóstico clínico e bioquímico de ML II ou III. Foi extraído DNA genômico a partir de sangue em EDTA e o gene GNPTAB foi sequenciado através da técnica de Sanger. A geração de construtos das alterações p.Ser385Leu e c.3503_3504delTC foi realizada por mutagênese sítio-dirigida e a atividade residual foi avaliada. Resultados: Foram incluídos 13 pacientes (ML II= 8; ML III= 5) e uma mãe de paciente com diagnóstico clínico e bioquímico de ML II. A análise molecular identificou seis alterações patogênicas novas, as c.831delT, c.1763insA, c.1927delAATT, p.Ser385Leu, p.(Asp76Gly) e p. Try1111*, e outras 6 já descritas. A análise dos mutantes p.Ser385Leu e c.3503_3504delTC identificaram atividades residuais de 1,5% e nula, respectivamente. A alteração c.3503_3504delTC foi a que apresentou a maior frequência (40%, n= 10/25 alelos). Quanto às relações genótipo-fenótipo, 7 pacientes com ML II possuem genótipos de alterações de mudança de fase de leitura e sem sentido, e 5 pacientes com ML III alfa/beta apresentam pelo menos uma alteração do tipo troca de sentido, o que evidencia a relação entre alterações que impactam a proteína e fenótipos mais graves. Conclusão: As novas alterações patogênicas descritas nesse trabalho confirmam a alta heterogeneidade alélica em GNPTAB. A análise funcional da alteração p.Ser385Leu confirma sua patogenicidade, que está de acordo com o fenótipo ML II do paciente, e evidencia a necessidade de mais estudos a fim de constatar o motivo desse resíduo ser importante para a proteína. Unitermos: GNPTAB; Mucopolidose II e III alfa/beta; Alterações patogênicas