

P 4228**Mucopolidose II e III alfa/beta no Brasil: atualizações nas análises em GNPTAB**

Nataniel Floriano Ludwig, Fernanda Sperb-Ludwig, Ursula da Silveira Matte, Ida Vanessa Doederlein Schwartz
Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

Mucopolidose II e III alfa/beta (ML II/III alfa/beta) são doenças autossômicas recessivas caracterizadas pela localização anormal de hidrolases ácidas nas células, devido a mutações no gene *GNPTAB* (NM_024312.3), localizado no cromossomo 12q23.3. Este gene codifica duas subunidades, alfa e beta, da enzima GlcNac-1-phosphotransferase, que é responsável por adicionar o marcador de manose-6-fosfato que permite que essas hidrolases adentrem ao lisossomo. Mutações em *GNPTG* ocasionam ML III gama. Objetivos: Caracterizar o gene *GNPTAB* em 11 pacientes brasileiros com ML II/III. Para um paciente ML II (paciente 10), que não possui amostra de DNA, análises foram realizadas na amostra materna. Metodologia: De todos os pacientes, três (e a mãe do paciente 10) tiveram todos os 21 éxons de *GNPTAB* sequenciados. Os pacientes restantes (n=7) foram pesquisados seguindo o protocolo criado pelo nosso grupo (passo 1= éxon 19; passo 2= éxons 10 e 13.1; passo 3= éxons 3, 12, 13.2, 14 e 20; passo 4= éxons 1,2,4-9,11,15-18 e 21). Resultados: Seis pacientes foram clinicamente diagnosticados com ML II e os outros cinco com ML III. 10/10 pacientes possuem as duas mutações patogênicas identificadas. O diagnóstico molecular realizado através do nosso protocolo foi finalizado na etapa 1 para 1/7 pacientes, na etapa 2 para 2/7 pacientes, na etapa 3 para 3/7 pacientes e na etapa 4 para 1/7 pacientes. Na mãe do paciente 10 foi identificado a mutação, em heterozigose, c.3503_3504delTC. Esta é a mutação mais frequentemente encontrada em nossa amostra (9/21 alelos), em heterozigotos compostos (n=5) ou homozigose (n=2). Duas novas mutações foram encontradas: c.1154C>T (p.S385L) e c.1924_1927delAATT (p.N642LfsX10). A mutação p.S385L não foi encontrada em 100 controles saudáveis e no 1000 Genomes Project, os programas de informática SIFT e Polyphen-2 predizem esta alteração como patogênica. Como esperado, pacientes homozigotos para mutações do tipo sem sentido/mudança de fase apresentaram os fenótipos mais severos (ML II) e pacientes com mutações de ponto, ML III. Conclusão: As ML II/III alfa/beta aparentam ser o tipo de ML mais comum no Brasil. Nossos dados ampliam o conhecimento sobre o espectro de mutações em *GNPTAB* e contribuem para o entendimento das correlações genótipo-fenótipo nos pacientes ML II/III alfa/beta. Palavras-chaves: Mucopolidose II/III, doenças lisossômicas, GNPTAB. Projeto 12-0276