

P 4353**Avaliação das variantes no gene DNAJB6 como um possível modificador da doença de Niemann-Pick tipo C**

Márcia Polese-Bonatto, Eduardo Preusser de Mattos, Gabriel Vasata Furtado, Giovana Bavia Bampi, Maria Luiza Saraiva-Pereira
Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

O gene *NPC1* abrange 47 kb e está dividido em 25 exons, codificando para um transcrito de 4,9 Kb, o qual codifica uma proteína transmembrânica com 1278 aminoácidos. Alterações neste gene leva à doença de Niemann-Pick tipo C (NP-C), uma desordem autossômica recessiva caracterizada pelo acúmulo de colesterol não esterificado no lisossomo/endossomo tardio, tendo como manifestações clássicas a hepatoesplenomegalia e neurodegeneração progressiva. Diferentes chaperonas estão sendo associadas à expressão do gene *NPC1*, incluindo aquelas com ação no citosol ou no lúmen, sendo que a NPC1 pode sofrer a ação de ambas. DNAJB6 pertence à família das Hsp40, um grupo de chaperonas citosólicas. O objetivo deste estudo foi investigar se polimorfismos específicos no gene *DNAJB6* podem estar associados à expressão fenotípica em pacientes NP-C. Amostras de 43 pacientes NP-C não relacionados e 50 amostras de indivíduos saudáveis foram incluídas nesse estudo. As amostras do grupo de pacientes NP-C foram divididas conforme a gravidade da doença (leve, média e grave), levando em consideração a localização da mutação na proteína. Cinco tag SNPs de regiões intrônicas (rs4716704, rs9647660, rs12668448, rs4716707 e rs6459770) no gene *DNAJB6* foram selecionados a partir do projeto HapMap e as amostras foram genotipadas utilizando ensaios TaqMan. As frequências alélicas e genotípicas foram estabelecidas e comparadas e os haplótipos foram inferidos pelo software PHASE v2.1. As análises estatísticas foram realizadas utilizando o software SPSS 18.0. A frequência do alelo C (rs4716704) foi maior em pacientes quando comparado ao grupo controle. A distribuição genotípica foi semelhante nos grupos testados. Os haplótipos mais frequentes nos pacientes foram ATCAG (34%) e GTTGA (26%) e a distribuição haplotípica é diferente da do grupo controle. Análises estatísticas adicionais não apresentaram diferenças significativas. Estudos adicionais são necessários para aumentar a compreensão do significado destas variações em pacientes com NP-C. Os dados desse trabalho, juntamente com trabalhos disponíveis na literatura, podem auxiliar na elucidação das funções das chaperonas em pacientes com NP-C. Resultados recentes demonstraram que aumento na expressão de chaperonas podem ajudar na recuperação do fenótipo na doença de NP-C, indicando que esta via possa ser um possível alvo terapêutico desta doença (Apoio: CAPES, FIPE-HCPA, CNPq). Palavras-chaves: Niemann-Pick tipo C, gene NPC1, chaperona DNAJB6.