

**P 1800****Doença de Niemann-Pick Tipo C: análise de variações de sequência em genes candidatos a modificadores de fenótipo**

Márcia Polese-Bonato; Eduardo Preusser de Mattos; Gabriel Vasata Furtado; Giovana Bavia Bampi; Maria Luiza Saraiva-Pereira - UFRGS

O gene NPC1 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, sendo hepatoesplenomegalia e neurodegeneração progressiva manifestações clássicas. Diferentes chaperonas estão sendo associadas à expressão do gene NPC1. DNAJB6 é uma chaperona pertencente à família das Hsp40 e a CHIP uma co-chaperona integrante do grupo E3 ligase, ambas estão envolvidas no controle de qualidade de proteínas. O objetivo deste estudo foi investigar polimorfismos específicos nos genes DNAJB6 e CHIP e sua associação à expressão fenotípica da NP-C. Amostras de 43 pacientes não relacionados e 50 indivíduos saudáveis foram incluídos nesse estudo. As amostras dos pacientes com NP-C foram divididas conforme a gravidade da mutação, levando em consideração a mutação na proteína. Tag SNPs (rs4716704, rs9647660, rs12668448, rs4716707 e rs6459770) no gene DNAJB6 foram selecionados a partir do HapMap e um SNP (rs6597) no gene CHIP, todos localizados em introns. A genotipagem foi realizada por ensaios TaqMan®. As frequências alélicas e genotípicas foram estabelecidas e comparadas. O software SPSS 18.0 foi utilizado para as análises estatísticas e o software PHASE v2.1 foi utilizado para inferir os haplótipos do gene DNAJB6. A frequência do alelo C do rs4716704 (gene DNAJB6) foi maior em pacientes quando comparado ao grupo controle ( $p = 0,007$ ). As frequências genotípicas de cada SNPs nos genes DNAJB6 e CHIP não foram estatisticamente diferentes quando comparadas aos controles e também não foram diferentes entre os subgrupos de pacientes. Os haplótipos do gene DNAJB6 foram estabelecidos e os mais frequentes nos pacientes e controles foram ATCAG e GTTGA. Doze haplótipos diferentes foram encontrados nos pacientes, enquanto que os controles apresentaram apenas 8 haplótipos. Essa variação é decorrente da maior frequência do alelo C no rs4716704. Os dados desse trabalho auxiliam na elucidação das funções da DNAJB6 e da CHIP em pacientes com NP-C. Estudos mais aprofundados são necessários para aumentar a compreensão do significado destas variações. Resultados prévios demonstram que aumento na expressão de determinadas chaperonas pode ajudar na recuperação do fenótipo na doença de NP-C, indicando esta via como um possível alvo terapêutico. (Apoio: CAPES, FIPE-HCPA, CNPq). Unitermos: gene NPC1; chaperona DNAJB6; co-chaperona CHIP