

ANÁLISE MOLECULAR EM PACIENTES COM DOENÇA DE GAUCHER: UMA ABORDAGEM ABRANGENTE PARA IDENTIFICAÇÃO DE ALELOS MUTANTES

MARINA SIEBERT; HUGO BOCK; KRISTIANE MICHELIN-TIRELLI; JANICE CARNEIRO COELHO; ROBERTO GIUGLIANI; MARIA LUIZA SARAIVA-PEREIRA

A doença de Gaucher (DG) é uma doença lisossômica de depósito, de herança autossômica recessiva, causada pela deficiência da enzima glicocerebrosidase (GC) devido a mutações no gene que codifica esta enzima (gene GBA). Até o momento, mais de 250 mutações já foram identificadas nesse gene. O objetivo deste estudo foi identificar mutações na região codificante do gene GBA de pacientes brasileiros com DG através de PCR longo, seguido de nested PCR e sequenciamento direto. As análises foram realizadas em 54 pacientes não-aparentados com DG, confirmados por apresentar baixa atividade enzimática e com pelo menos um alelo mutante não-identificado após a triagem para 4 mutações comuns (incluindo a p.N370S e a p.L444P). O protocolo introduzido permitiu a identificação de 7 variações de sequência novas no gene GBA de pacientes com DG, incluindo 6 mutações de ponto e uma deleção de 3 pares de bases. Todas essas novas variações de sequência são provavelmente alterações responsáveis pela doença, pois alteram resíduos conservados da proteína, inserem um aminoácido ou prejudicam o splicing normal do mRNA. Consequentemente, estas mutações causam mudanças na estrutura e/ou na função da GC. Além dessas, 24 mutações raras que já foram descritas previamente, também, foram identificadas nesse trabalho, contribuindo na definição do genótipo dos pacientes. A identificação dos alelos mutantes é importante para o conhecimento do espectro de mutações no nosso país e para aumentar o conhecimento das bases moleculares da doença. Essas informações também podem contribuir para a melhor compreensão de correlações genótipo-fenótipo, para o aconselhamento genético e/ou para a oferta de análises moleculares individualizadas para famílias em risco (Apoio financeiro: CNPq, FIPE-HCPA).