

**P 1558****Identificação de novas mutações no gene NPC1 encontradas em pacientes com a Doença de Niemann-Pick tipo C**

Ana Carolina Silva Rodrigues-Farias; Márcia Polese-Bonato; Hugo Bock; Maria Cristina Matte; Mirela Severo Gil; Fernanda Timm Seabra de Souza; Rejane Gus; Roberto Giugliani; Maria Luiza Saraiva-Pereira - HCPA

Niemann-Pick tipo C (NP-C) é uma doença lisossômica de depósito, de herança autossômica recessiva, com incidência estimada em 1:150.000 nascidos-vivos, caracterizada por hepatosplenomegalia e neurodegeneração progressiva. A NP-C é causada por mutações em um de dois seguintes genes: o gene NPC1, localizado no locus 18q11 e organizado em 25 éxons, que codifica uma proteína transmembrana com 1278 aminoácidos, e o gene NPC2, localizado no locus 14q24 e organizado em 5 éxons, que codifica uma glicoproteína solúvel com 131 aminoácidos. Ambos os genes codificam proteínas que se localizam nos lisossomos/endossomo tardio e a proteína mutada acarretará depósito de glicosfingolípídeos e colesterol não esterificado. O objetivo deste trabalho foi identificar mutações novas no gene NPC1 em pacientes com NP-C. Um total de 44 amostras de pacientes com suspeita clínica de NP-C não relacionados foram incluídas neste estudo (novembro de 2014 a maio de 2016). O DNA foi isolado a partir do sangue periférico por metodologias padronizadas. As regiões codificantes dos genes NPC1 e NPC2 foram amplificadas por PCR e sequenciadas pelo método de Sanger, seguido de eletroforese capilar no analisador genético ABI3130xl. As variações de sequência encontradas foram comparadas ao banco de dados de NP-C e análises "in silico" foram realizadas, quando necessário. Dos pacientes investigados, 16 apresentaram 2 mutações, sendo que 4 variações novas foram classificadas como patogênicas de acordo com as análises "in silico". Destas 4 variações novas, 2 delas são mutações do tipo frameshift (p.S151Ffs\*70 e p.N195Kfs\*2), as quais levam a uma mudança no quadro de leitura, causando inserção ou deleção de nucleotídeo, formando assim proteínas truncadas. A mutação p.V694M está localizada em uma região importante da proteína denominada SSD (sterol-sensing domain), região de ligação do colesterol, onde a maioria das mutações nesta região estão associadas com fenótipo grave da doença. Na alteração p.E1166K há uma troca de um aminoácido carregado negativamente (glutamato) para um aminoácido carregado positivamente (lisina), podendo mudar, com isso, o enovelamento e/ou a interação da proteína. Essas mutações de ponto estão localizadas em regiões transmembrânicas. Os dados obtidos através deste estudo aumentam o conhecimento sobre as mutações no gene NPC1 associadas ao fenótipo de NP-C, contribuindo, portanto, para a melhor compreensão da fisiopatologia da doença. (Apoio: FIPE-HCPA, CNPq e Actelion). Unitermos: Niemann-Pick tipo C; gene NPC1; Mutações