

CARACTERIZAÇÃO GENOTÍPICA DE PACIENTES BRASILEIROS COM LEUCODISTROFIA METACROMÁTICA E DINÂMICA ESTRUTURAL DA ARILSULFATASE A

MADZA YASODARA FARIAS VIRGENS; MARINA SIEBERT; LAÉRCIO POL-FACHIN; HUGO BOCK; MAIRA BURIN; HUGO VERLI; ROBERTO GIUGLIANI; MARIA LUIZA SARAIVA-PEREIRA

Leucodistrofia metacromática (MLD) é uma doença lisossômica de depósito causada pela deficiência de arilsulfatase A (ARSA), uma glicoproteína lisossômica que catalisa a hidrólise de sulfatídeos. Mutações no gene da ARSA são responsáveis por MLD, sendo as mais frequentes a c.459A>G e a p.P426L. Cerca de 0,5% das pessoas saudáveis têm deficiência in vitro de ARSA, condição denominada

Pseudodeficiência de ARSA (PD). O objetivo desse trabalho foi identificar os alelos mutantes no gene da ARSA em pacientes brasileiros com MLD e avaliar os efeitos da glicosilação e pH na dinâmica molecular (DM) da ARSA. A amostra foi composta por 28 pacientes com MLD. A mutação mais frequente (c.459+1G>A) e os polimorfismos do alelo PD foram detectados por PCR em tempo real e as demais mutações por sequenciamento direto do gene da ARSA. A DM foi realizada de: (i) ARSA não glicosilada em pH~7 e (ii) pH~5, (iii) ARSA triplamente glicosilada e (iv) deficientemente glicosilada N350S, usando GROMACS. Nesse estudo a mutação c.459+1G>A foi a mais frequente (0,40), conforme esperado pela alta incidência de pacientes com MLD infantil. A mutação p.P426L também apresentou uma frequência relevante (0,07) quando comparada as demais mutações. Quatorze mutações raras diferentes foram identificadas, incluindo 2 mutações novas. Além das mutações potencialmente deletérias, 2 polimorfismos neutros frequentemente associados ao alelo c.459+1G>A foram encontrados: p.W193C (0,40) e p.T391S (0,38) e 2 polimorfismos constituintes do alelo PD: N350S (0,11) e c.1524+95A>G (0,04). As análises estruturais demonstraram um papel fundamental tanto do meio ácido, compatível com sua atividade lisossomal, quanto da glicosilação na estabilidade da ARSA (Apoio financeiro: CNPq, FAPERGS, FIPE-HCPA e ONG Pela Vida).