

P 1243**Aumento do número de cópias de DEFB1 pode conferir susceptibilidade à forma cerebral da X-ALD**

Fernanda dos Santos Pereira; Maria Luiza Saraiva Pereira; Laura Bannach Jardim - HCPA

O sistema imune inato é a primeira linha de defesa do organismo contra agentes patogênicos, sendo ativado imediatamente após a infecção. Recentemente, sua ação tem sido relacionada ao desenvolvimento de doenças neurodegenerativas. Peptídeos antimicrobianos (PAM) podem estar envolvidos nessas patologias e, dentre os PAM mais extensivamente estudados, estão as β -defensinas. Os genes que codificam as β -defensinas (denominados DEFB) estão localizados no cromossomo 8 (8p22-23), cuja região é um sítio frequente de rearranjos cromossômicos. Adrenoleucodistrofia ligada ao X (X-ALD) é uma doença rara com apresentação clínica extremamente variável entre indivíduos afetados da mesma família. Dois fenótipos principais podem ocorrer: forma grave com início na infância (CALD) e envolvimento cerebral com componente inflamatório, e forma moderada denominada adrenomieloneuropatia (AMN) ou não CALD, condição adulta crônica sem componente inflamatório. Nosso objetivo foi avaliar a variação do número de cópias (CNVs – copy number variants) dos genes DEFB1, DEFB103A e DEFB4 das β -defensinas entre pacientes do sexo masculino com diagnóstico bioquímico e molecular para X-ALD e com os fenótipos CALD e não CALD acompanhados pelo Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Cinquenta e nove pacientes foram incluídos, sendo 32 CALD e 27 não CALD. A quantificação de CNVs foi realizada por qPCR através da metodologia TaqMan. O número de CNVs foi calculado com o uso da fórmula $2\Delta Ct \cdot 2$. As análises estatísticas foram feitas pelo teste do qui-quadrado e o valor de $p \leq 0,05$ foi considerado significativo. Foram estudadas duas regiões para cada gene e nenhuma diferença estatisticamente significativa foi identificada em relação aos genes DEFB103 e DEFB4. Na análise do gene DEFB1, a região DEFB1-1 apresentou CNVs que variaram de 2 a 4. Dos pacientes CALD e não CALD, 21/32 e 7/27, respectivamente, apresentaram de 3 a 4 CNVs. Esta diferença foi estatisticamente significativa ($p = 0,007522$). Já a análise da região DEFB1-2, identificou CNVs que variaram de 1 a 3 e nenhuma diferença estatisticamente significativa foi identificada ($p = 0,519941$). Nossos resultados demonstram que um maior número de cópias da região DEFB1-1 do gene DEFB1 pode estar atuando como um modificador de fenótipo, conferindo um fator protetor aos pacientes que apresentam a forma não CALD da X-ALD. Unitermos: Beta-defensinas; Variação do número de cópias; X-ALD