

P 1781**Análise das variantes não patogênicas do gene GNPTAB na população brasileira**

Malu Bettio Soares; Fernanda Sperb Ludwig; Vitor Bertolozzi Mendes; Ida Vanessa Doederlein Schwartz - HCPA

INTRODUÇÃO: Doenças lisossômicas são causadas pelo acúmulo de substratos nos lisossomos. As Mucopolidoses II e III (MLII e III) alfa/beta são causadas pela deficiência da enzima UDP-N-acetyl-1-phosphotransferase, um complexo hexamérico composto por três subunidades ($\alpha/\beta/\gamma$), cujas subunidades α/β são codificadas pelo gene GNPTAB e γ por GNPTG. O GNPTAB está localizado no cromossomo 12, posição 23.2q. A enzima codificada é responsável pela adição de GlcNac-fosfato aos resíduos de manose na síntese de manose-6-fosfato, responsável pelo direcionamento correto das hidrolases lisossômicas. Com a deficiência parcial ou total da síntese desse marcador, estas são direcionadas incorretamente. **OBJETIVOS:** Analisar a frequência das variantes não patogênicas do gene GNPTAB na população brasileira previamente descrita em pacientes com MLs II e III. **MÉTODOS:** O DNA genômico (gDNA) de 100 indivíduos controle foi extraído através do kit Easy-DNA (Invitrogen). Sete variantes não patogênicas foram analisadas: c.365+96_97delGT e c.365+145C>T (intron 4); c.1285-166G>A (intron 10); c.1932A>G (éxon 13); c.3135+5T>C (intron 15); c.3336-25T>C (intron 17). O gene GNPTAB foi amplificado por PCR, purificado com PEG8000/2,5M NaCl e sequenciado através de sequenciamento automatizado. Os resultados foram analisados através do software Chromas Lite e comparados com a sequência de referência NG_021243.1 (RefSeqGene/BLAST/NCBI). **RESULTADOS:** As alterações analisadas são de fato variantes não patogênicas. As frequências observadas foram: c.365+96_97delGT em 41,5% dos alelos e c.365+145C>T em 46%; c.1285-166G>A em 64%; c.1932A>G em 65%; c.3135+5T>C em 58% e c.3336-25T>C em 45,5% dos alelos. A alteração com maior frequência foi no íntron 13, apresentando 65% de alelos alterados. Em vista das altas frequências das alterações, inclusive em homozigose, os dados comprovam que o gene é bastante polimórfico, coerente com os dados da literatura. **CONCLUSÃO:** A importância do estudo se dá na possibilidade de analisar ligações não aleatórias dos alelos nos genes, ou seja, o desequilíbrio de ligação, possibilitando inferir haplótipos e definir um histórico, chegando à origem das mutações em certas populações, além de analisar se existem relações fenotípicas dessas alterações com alterações patogênicas. Esta é a mais extensa série de polimorfismos analisados no gene GNPTAB. Suporte: CNPq, FAPERGS, FIPE/HCPA. Unitermos: GNPTAB