



XVI Encontro de Geneticistas do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, de 27 à 29 de julho de 2008

Caracterização do espectro de mutações do gene *Ids* presentes em pacientes com Mucopolissacaridose Tipo II registrados na Rede MPS Brasil

Macedo, Bibiana Carrion; Silva, Camila Zimmer da; Brusius, Ana Carolina; Leistner-Segal, Sandra; Giugliani, Roberto; Schwartz, Ida Vanessa.

Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Departamento de Genética - UFRGS, Serviço de Genética Médica do HCPA, Laboratório de Genética Molecular, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

Introdução: A Mucopolissacaridose tipo II (MPS II ou síndrome de Hunter) é uma doença genética ligada ao cromossomo X, do grupo das doenças lisossômicas, causada pela falta ou baixa atividade da enzima iduronato-2-sulfatase (IDS), a qual é responsável pela degradação dos Glicosaminoglicanos (GAGs) dermatan e heparan sulfato. A não degradação dos GAGs leva ao acúmulo destes em vários tecidos, ocasionando danos progressivos. A incidência estimada de MPS II está entre 1: 76.000 a 1:162.000 recém-nascidos do sexo masculino. **Objetivos:** 1) atualizar o espectro de mutações encontradas em pacientes com MPS II cadastrados na Rede MPS Brasil; 2) estabelecer a condição das portadoras nas famílias, fornecendo subsídios para o aconselhamento genético.

Metodologia: Noventa e três pacientes, não relacionados, com diagnóstico bioquímico de MPS II, foram analisados através de técnicas de biologia molecular. Com base em observações anteriores em relação à frequência de mutações comuns e rearranjos complexos em pacientes brasileiros com MPS II, estabeleceu-se a seguinte estratégia seqüencial de investigação do gene *IDS*: 1º) Triagem de mutações recorrentes nos Éxons IX (p.R468W, p.R468Q, p.P467L e p.R443X), VIII (p.G374G) e VII (p.S333L), através de PCR seguido de digestão com enzimas de restrição; 2º) Triagem para a inversão comum entre gene (*IDS*) e pseudogene (*IDS2*) por PCR; 3º) Seqüenciamento do Éxon VII das amostras que não apresentaram a mutação comum (p.S333L). **Resultados:** A partir desta estratégia, identificamos a mutação em 42% da nossa amostra (39 pacientes), sendo 15/39 (38,5%) no Éxon IX; 10/39 (25,6%) inversão; 8/39 (20,5%) no Éxon VII e 6/39 (15,4%) no Éxon VIII (Figura 1). Entre as mutações de ponto identificadas (n=10), 7 eram transições, 3 eram transversões, 9 eram de sentido trocado, 1 era sem sentido e 1 ocorria em sítio de recomposição gênica. As mutações de ponto com recorrência na amostra foram a p.R443X (n=6), p.G374G (n=6), p.R468W (n=4), p.P467L (n=3), p.S333L (n=3), e p.R468Q (n=2). Os demais pacientes, cuja alteração molecular não foi identificada nos passos anteriores, estão sendo analisados por polimorfismo de Conformação de Cadeia Simples (SSCP) seguido de seqüenciamento automatizado dos fragmentos alterados. Trinta e nove possíveis heterozigotas, mães de probandos com mutação identificada, foram também investigadas, sendo que o diagnóstico de heterozigota foi confirmado em 41% delas.

Conclusão: A estratégia utilizada permitiu a identificação de mutação patogênica em praticamente metade da amostra incluída no estudo. Os nossos dados confirmam a grande heterogeneidade genética associada à MPS II, e que o éxon IX do gene *IDS* é um ponto-quente para a ocorrência de mutações.

Fontes de Financiamento: CNPq, UFRGS, Rede MPS Brasil.



XVI Encontro de Geneticistas do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, de 27 à 29 de julho de 2008

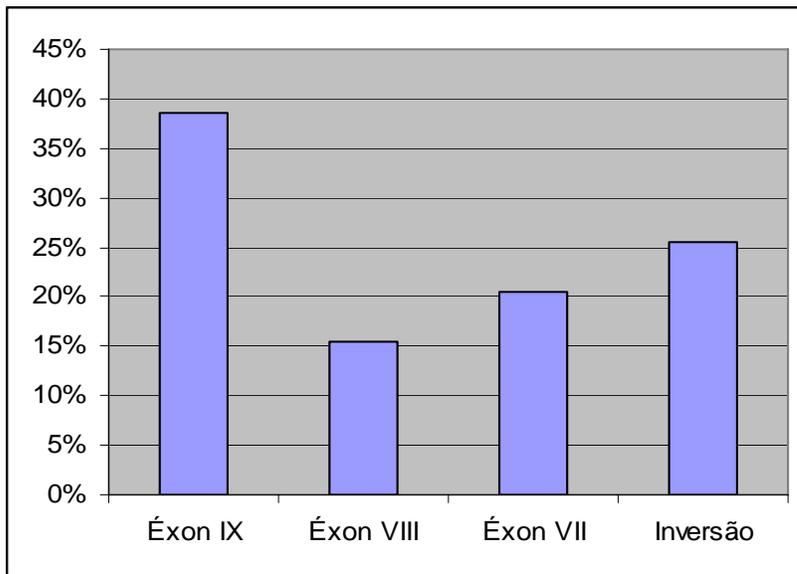


Figura 1: Localização das mutações encontradas em pacientes com Mucopolissacaridose II (n= 39/93)