

**245****INSTABILIDADE INTERGERACIONAL DA MUTAÇÃO CAUSAL DA DOENÇA DE MACHADO JOSEPH: UM ESTUDO DE HEREDOGRAMAS**

Ana Carolina Krum dos Santos, Gabriele Nunes Souza, Amanda Senna, Maria Luiza Saraiva Pereira, Raphael Castilhos, Laura Bannach Jardim. Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

Embora muito já se saiba sobre os padrões de mudança nos tamanhos de repetição de doenças causadas por expansões de sequências repetitivas CAG (CAGexp), efeitos decorrentes da idade do genitor afetado ainda são pouco conhecidos. O objetivo do presente trabalho foi descrever os heredogramas das famílias com Doença de Machado-Joseph/SCA3 do Rio Grande do Sul, revisar a distribuição das idades de início e dos CAGexp, e buscar associações entre os padrões de expansão e as variáveis candidatas gênero do genitor afetado, CAGexp do genitor afetado e idade do genitor afetado ao tempo da concepção do(a) filho(a) afetada. Métodos: dados clínicos e moleculares de famílias gaúchas com diagnóstico molecular de DMJ, acompanhadas no HCPA, foram analisados no programa Progeny. Análises não paramétricas foram feitas entre os deltas dos CAGexp em transmissões paternas e maternas, idades dos genitores e deltas entre os irmãos. O p escolhido foi o de 0,05. Resultados: 59 das 187 famílias já foram plotadas no Progeny, incluindo informações sumárias sobre 1971 pessoas (884 homens, 928 mulheres, 150 indeterminados), 534 das quais sintomáticas. A média  $\pm$  desvio padrão (variação) de idade de início deste grupo foi de  $35 \pm 12$  (7 a 80) anos. Vinte e seis transmissões CAG de um genitor a um filho foram registradas: a média  $\pm$  desvio padrão (variação) da variação no tamanho foi de  $1,69 \pm 2,68$  ( de -5 a 9) e foi significativamente maior nas transmissões paternas ( $P = 0,01$ ). Houve uma tendência de se associar o tamanho da nova expansão apresentada pelo(a) filho(a) com a idade do genitor afetado ao tempo da concepção ( $r = 0,503$ ,  $p = 0,010$ ). Comparando-se as CAGexp de 79 sujeitos afetados (31 irmandades) de acordo com a ordem de nascimento dos mesmos, não houve clara tendência à variação do CAGexp de acordo com a ordem de nascimento. Discussão: Nossos resultados confirmam que o CAGexp é muito instável durante as meioses, tendendo mais frequentemente a se expandir, e que este fenômeno é mais grave nas transmissões paternas. Os resultados contraditórios a respeito do efeito da idade do genitor sobre a instabilidade do CAGexp indicam que a amostra estudada deve ser aumentada para tornar as conclusões mais robustas. Palavra-chave: doença de Machado-Joseph; poliglutaminopatias; heredograma. Projeto 14-0204