

**P 1465****Variações de sequência na região promotora do gene DNAJB6 e seus efeitos na idade de início da doença em pacientes com Doença de Machado-Joseph**

Maiara Kolbe Muskopf; Eduardo Preusser de Mattos; Gabriel Vasata Furtado; Jonas Alex Morales Saute; Laura Bannach Jardim; Maria Luiza Saraiva-Pereira - HCPA

A doença de Machado-Joseph ou ataxia espinocerebelar tipo 3 (MJD/SCA3) é uma doença neurogenética causada pela expansão do trinucleotídeo CAG no gene ATXN3 e inicia geralmente na vida adulta. A idade de início (ii) dos sintomas é, de maneira geral, inversamente proporcional ao tamanho da expansão. Entretanto, outros fatores parecem influenciar a ii, uma vez que pacientes com o mesmo tamanho de expansão podem apresentar ii discordantes. Trabalhos recentes têm demonstrado que a proteína DNAJB6 é um modificador em potencial da ii, pois integra o sistema de controle de qualidade proteico e poderia interferir na modulação dos agregados intracelulares formados pela proteína ataxina-3 mutante. Desta forma, o objetivo deste estudo é a identificação de variantes polimórficas e/ou mutações raras na região promotora do gene DNAJB6 que possam estar relacionadas com a modulação da ii de pacientes com MJD/SCA3. A região promotora foi dividida em 4 sub-regiões e, neste estudo, foram analisadas as regiões F1-R2 (478 pb) para 37 amostras de DNA de pacientes com MJD/SCA3 e F7-R8 (586 pb) para 34 amostras de pacientes, além de 13 amostras de DNA de indivíduos saudáveis. Ambas as regiões foram amplificadas pela técnica de PCR, seguida pelo sequenciamento de Sanger. Os produtos do sequenciamento foram resolvidos por eletroforese capilar e os resultados foram analisados pelo software SeqScape® v2.5. As análises estatísticas foram feitas usando o software SPSS v.18 e, dos 7 SNPs previamente descritos na região F1-R2, apenas o rs3802101 se mostrou heteroalélico, mas não houve diferença estatisticamente significativa entre as frequências alélicas de amostras do banco de dados 1000 Genomes e pacientes com MJD/SCA3. Para a região F7-R8, dos 17 SNPs já descritos, apenas o rs7778732 se mostrou heteroalélico e as frequências alélicas foram diferentes estatisticamente quando comparadas entre as amostras do banco de dados 1000 Genomes, pacientes e controles. Para ambas as regiões houve diferença estatisticamente significativa entre as frequências genotípicas dos pacientes nos 3 modelos genéticos aplicados. Os alelos do rs7778732 parecem se distribuir de forma diferente àquela apresentada pela população geral nos pacientes e controles analisados. Além disso, para ambos os SNPs parece haver uma distribuição genotípica preferencial para pacientes de ii precoce, tardia e controles. A análise está sendo expandida para uma amostragem maior e as demais regiões também estão sendo analisadas. Unitermos: MJD/SCA3; DNAJB6; Chaperonas