34ª SEMANA CIENTÍFICA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

697

AVALIAÇÃO DA VARIABILIDADE NA IDADE DE INÍCIO DE SINTOMAS NA DOENÇA DE MACHADO-JOSEPH/ATAXIA ESPINOCEREBELAR TIPO 3 - BUSCA POR MODULADORES DO FENÓTIPO

Eduardo Preusser de Mattos, Gabriel Vasata Furtado, Jonas Alex Morales Saute, Maria Luiza Saraiva-Pereira, Laura Bannach Jardim. Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

A doença de Machado-Joseph/ataxia espinocerebelar tipo 3 (DMJ/SCA3) é uma condição genética autossômica dominante causada por expansões trinucleotídicas CAG no gene ATXN3 (ATXN3CAGexp). A DMJ/SCA3 se caracteriza por neurodegeneração com ataxia progressiva de marcha e idade de início dos sintomas (ii) tipicamente tardia, inversamente relacionada a ATXN3CAGexp. Entretanto, expansões CAG de tamanhos semelhantes podem resultar em grandes variações na ii, sugerindo a existência de moduladores genéticos e/ou ambientais. O objetivo desse estudo foi investigar a variabilidade da ii em pacientes com DMJ/SCA3 atendidos no Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, buscando pacientes altamente discordantes para a ii. A correlação entre ii e ATXN3CAGexp foi avaliada em 427 indivíduos (206 homens, 221 mulheres) com diagnóstico clínico-molecular de DMJ/SCA3, em modelos de regressão linear, exponencial e de crescimento. Como esperado, detectou-se forte correlação inversa entre ii e ATXN3CAGexp (p<0,01). O ajuste dos dados à regressão linear (R2=0,651) foi semelhante àquele dos modelos exponencial e de crescimento (R2=0,654), significando que ATXN3CAGexp é responsável por ~65% da variabilidade na ii, devendo ser o restante ocasionado por moduladores genéticos e/ou ambientais. Nesse modelo, cada trinucleotídeo CAG adicional presente em ATXN3 mutante antecipa a ii em 2,5 anos. Pacientes com il acima ou abaixo de dois desvios padrão do esperado foram classificados como DMJ/SCA3 de início tardio (n=5) ou precoce (n=15), respectivamente. Esses indivíduos são fortes candidatos de estudo na identificação de fatores ligados à modulação da ii na DMJ/SCA3. Observações anteriores verificaram uma tendência de progressão mais acelerada da DMJ/SCA3 em mulheres, sugerindo um possível fator modulador do sexo na ii. Nesse estudo, não houve diferença na variabilidade da ii entre pacientes homens (R2=0,647) e mulheres (R2=0,668). Identificou-se uma tendência de interação entre ATXN3CAGexp e o sexo feminino, traduzindo-se em antecipação adicional de 4 meses na ii em mulheres, comparadas a homens com a mesma ATXN3CAGexp; entretanto, a relevância biológica desse achado é incerta. Portanto, os resultados aqui apresentados exploram a variabilidade da ii na DMJ/SCA3, identificando um grupo de pacientes com ii altamente discordante da média esperada. Possíveis moduladores genéticos do fenótipo serão subsequentemente melhor caracterizados nesses indivíduos. Projeto aprovado pelo CEP HCPA. Palavra-chave: doença de Machado-Joseph; neurodegeneração; moduladores fenotípicos. Projeto 13-0303