

30471

ESTUDO DE INATIVAÇÃO DO CROMOSSOMO X EM MULHERES HETEROZIGOTAS PARA ADRENOLEUCODISTROFIA LIGADA AO X

Fernanda dos Santos Pereira, Clarissa Troller Habekost, Maria Luiza Saraiva Pereira, Ursula da Silveira Matte.

Orientador: Laura Bannach Jardim**Unidade/Serviço:** Centro de Terapia Gênica/Centro de Pesquisa Experimental

A Adrenoleucodistrofia ligada ao X (X-ALD - OMIM 300100) é uma doença genética do metabolismo dos peroxissomos, cuja degradação dos ácidos graxos de cadeia muito longa está impedida ou muito limitada. A X-ALD é causada por uma alteração no gene ABCD1 (adenosine triphosphate (ATP)-binding cassette protein, subfamily D, member 1), localizado na região Xq28. Esta patologia afeta principalmente o córtex adrenal, a mielina do sistema nervosa central e axônios centrais e periféricos de meninos afetados. Por razões desconhecidas, muitas mulheres heterozigotas desenvolvem uma condição neurológica na vida adulta. A principal hipótese relaciona esse dado com a lyonização do cromossomo X. O objetivo deste trabalho foi verificar o padrão de inativação do cromossomo X em mulheres heterozigotas para mutação no gene ABCD1, correlacionando-o com a idade. Para este estudo foram selecionadas mulheres heterozigotas pertencentes às famílias X-ALD acompanhadas no Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Inicialmente o locus HUMARA foi amplificado por PCR para a identificação das mulheres informativas (mulheres cujo locus HUMARA apresentava alelos de tamanhos diferentes entre si). Amostras informativas foram digeridas com a enzima HpaI e o grau de inativação do cromossomo X foi calculado através da fórmula $[(d1/u1)/(d1/u1+d2/u2)]$. Cinquenta e nove mulheres heterozigotas pertencentes à 28 diferentes famílias foram analisadas. Entre elas, 91,5% (54/59) foram informativas para o locus HUMARA. Não foi possível realizar o estudo de lyonização em uma das mulheres informativas por falta de amostra. Das 53 mulheres estudadas, 70% (37/53) apresentou um padrão de inativação do cromossomo X randômico, enquanto 30% (16/53) apresentou um padrão não randômico. Dentro deste último grupo, 69% (11/16) apresentaram uma inativação extremamente enviesada (razão $\geq 80:20$). Não houve correlação entre os graus de lyonização e a idade dessas mulheres. Esses dados indicam que, na população estudada, o padrão aleatório de inativação do cromossomo X é mais frequente. Este dado é diferente do que já foi descrito na literatura e pode ser uma característica própria da nossa população. Além disso, o grau de inativação não parece estar relacionado com a idade. Estudos adicionais são necessários para verificar se esse padrão de inativação pode ser relacionado à variabilidade fenotípica entre mulheres heterozigotas para X-ALD. (Apoio financeiro: CAPES, FIPE/HCPA e CNPq) GPPG: 09-540.