

P 4506**Análise de variações na região promotora do gene dnajb6 em pacientes portadores da Doença de Machado-Joseph**

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

A doença de Machado-Joseph (DMJ/SCA3) é uma doença neurogenética causada por uma expansão no trinucleotídeo CAG no gene ATXN3. A doença inicia geralmente na vida adulta, com idade de início (ii) dos sintomas em torno dos 30-50 anos, e tem uma correlação inversa com ii. Entretanto, outros fatores – genéticos e/ou ambientais – parecem influenciar ii, uma vez que pacientes com o mesmo tamanho de expansão podem apresentar ii discordantes. Estudos têm demonstrado que a proteína DNAJB6 pode ser um potente modificador da ii, pois esta proteína integra o sistema de controle de qualidade proteico, podendo fazer parte da modulação de agregados intracelulares formados pela ataxina-3 mutante. Além disso, alterações nos níveis de expressão da DNAJB6 nos pacientes com DMJ/SCA3 foram observadas recentemente em um estudo do nosso grupo. Portanto, o objetivo deste estudo é a pesquisa por variantes polimórficas e/ou mutações raras na região promotora do gene da *DNAJB6* que podem modular a ii dos pacientes. Amostras de DNA de 45 pacientes que apresentam ii extrema (outliers, i.e. ii precoce ou tardia) e de 20 controles saudáveis foram testadas para determinar as frequências alélicas e genotípicas das variantes na população normal. Foi amplificado um fragmento de 441 pb (incluindo os nucleotídeos -942 a -502) pela técnica de PCR, seguido pelo sequenciamento de Sanger usando o kit BigDye®. Os fragmentos amplificados foram resolvidos por eletroforese capilar e os resultados foram analisados pelo software SeqScape v2.5. As análises estatísticas foram feitas usando o software SPSS. Dos 11 marcadores desta região, 9 resultaram homoalélicos, e as frequências alélicas e genotípicas foram estabelecidas para os SNPs rs3807439 e rs3807440 nos pacientes (ii precoce e tardia) e comparadas com os controles, bem como com as frequências da população geral. Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi encontrada. Os resultados aqui presentes analisaram apenas parte de toda a região promotora. Serão feitas análises das regiões remanescentes para avaliar se outras variantes, encontradas em outras regiões do promotor, podem estar associadas à ii e serem responsáveis pelos diferentes níveis de expressão da DNAJB6 em pacientes com DMJ/SCA3. Palavras-chaves: Ataxias espinocerebelares, DMJ/SCA3, DNAJB6.