

**P 3884****A transmissão da expansão CAG na Doença de Machado-Joseph**

Nathália Kersting dos Santos, Gabriele Nunes Souza, Ana Carolina Krum dos Santos, Amanda Senna, Gabriel Vasata Furtado, Jonas Alex Morales Saute, Lavínia Schuler-Faccini, Eduardo Preusser de Mattos, Maria Luiza Saraiva-Pereira, Laura Bannach Jardim

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

Introdução: A doença de Machado-Joseph ou ataxia espinocerebelar tipo 3 (MJD/SCA3) é uma doença autossômica dominante devida à expansão do motivo repetido (CAG)<sub>n</sub> (CAGexp) no gene ATXN3. Estudos sobre o efeito da idade à concepção (IC) na instabilidade meiótica tiveram resultados conflitantes. Objetivos: procurar associações entre a transmissão CAGexp e o CAGexp, gênero e idade do genitor transmissor. Métodos: o registro de todas as famílias acompanhadas no Serviço de Neurogenética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) de 2000 a 2014 foi revisado por entrevistadores individuais. O anonimato foi aplicado para proteção da confidencialidade. Transmissões repetidas foram obtidas subtraindo o CAGexp do genitor daquele do indivíduo ( $\Delta$ CAGexp). Antecipações foram obtidas subtraindo a idade de início (II) do genitor da do indivíduo. Em ambos, resultados positivos significaram expansões ou antecipações. As variáveis foram apresentadas como média  $\pm$  desvio padrão. Os programas Progeny e SPSS foram utilizados, com  $p \leq 0.05$ . Resultados: Houve correlação entre II e CAGexp ( $r^2 = 0.639$ ,  $p < 0.0001$ ). Analisamos 27 irmandades; em 49 dessas, não havia dados sobre o genótipo de um dos irmãos. Entre 218 irmãos, houve 143 (65.6%) portadores e 108 (49.5%) não portadores ( $p < 0.0001$ ). 115 transmissões CAGexp foram acompanhadas. Transmissões paternas ( $2.84 \pm 3.2 \Delta$ CAGexp) foram mais instáveis que as maternas ( $1.08 \pm 1.8 \Delta$ CAGexp) ( $p < 0.001$ ). Antecipações foram de  $7.32 \pm 9.7$  (-19-35) anos. O  $\Delta$ CAGexp se correlacionou com a IC quando todos os pais ( $\rho = 0.23$ ,  $p = 0.014$ ) e mães foram analisados ( $\rho = 0.25$ ,  $p = 0.031$ ). Em 156 pares de irmãos o  $\Delta$ CAGexp entre irmãos se correlacionou com o tempo em anos entre irmãos ( $r = 0.27$ ,  $p < 0,0001$ ). Conclusões: Nós confirmamos que o CAGexp é altamente instável durante a meiose paterna. Em contraste, as antecipações foram ainda mais severas que a instabilidade *per se*, sem efeito do gênero paterno. O efeito da idade na instabilidade CAGexp na meiose estava presente, porém com fraca correlação entre IC parental e instabilidade CAGexp, e entre diferença em anos de idade e  $\Delta$ CAGexp entre irmãos. Projeto aprovado pelo CEP-HCPA (nº 14-0204). Apoio financeiro: CAPES, CNPq. Palavras-chaves: Transmissões CAG, instabilidade intergeracional, fenômeno da antecipação. Projeto 14-0204