

eP2332**Avaliação do possível efeito modulador de um polimorfismo em gene de reparo de DNA (FAN1) em pacientes com Doença de Machado-Joseph**

Rafaella Mergener, Gabriel Vasata Furtado, Eduardo Preusser de Mattos, Marcia Polese-Bonato, Jonas Alex Saute, Laura Bannach Jardim, Maria Luiza Saraiva-Pereira - HCPA

Introdução: A doença de Machado-Joseph (DMJ), também conhecida como ataxia espinocerebelar tipo 3, é uma doença hereditária neurodegenerativa de herança autossômica dominante que afeta o cerebelo e suas conexões aferentes e eferentes. A DMJ apresenta uma prevalência de 3/100.000, com início dos sintomas em geral na terceira década de vida. A mutação que causa a doença é expansão do trinucleotídeos CAG no éxon 10 do gene ATXN3, o qual codifica a proteína ataxina-3. Uma correlação inversa entre o número de repetições CAG no alelo expandido e a idade no início dos sintomas tem sido amplamente descrita, sendo esta podendo ser prevista em 50 a 75% dos casos. Regiões com repetições de três ou mais nucleotídeos promovem instabilidade no DNA pela geração de conformações não clássicas e sítios frágeis, ambos mais propensos a quebras. A variante rs3512 representa a troca de um nucleotídeo C para G no gene FAN1, o qual está envolvido no reparo de interstrand crosslinks. Até o momento, esta variante já foi associada com o atraso de 1,4 e 2,15 anos de aparecimento dos sintomas em doença de Huntington, outra doença causada por repetições CAG, e de doença Machado-Joseph respectivamente, em uma coorte européia. **Objetivos:** Determinar o eventual efeito modificador da variante rs3512 no fenótipo de pacientes com DMJ. **Material e métodos:** Um total de 59 pacientes foram incluídos no estudo, os quais foram divididos em início precoce e tardio da doença. O DNA foi isolado a partir de sangue periférico e a genotipagem da variante foi realizada através do ensaio qualitativo do PCR em tempo real, através do sistema TaqMan. As frequências alélicas e genotípicas serão estabelecidas pelo teste t de Student e serão comparadas usando o teste do Qui-quadrado. **Resultados:** Nesses pacientes, foram estabelecidas as frequências alélicas e genotípicas. Os resultados preliminares indicam uma frequência baixa de homozigotos para o alelo C (8%) comparado com homozigotos para o alelo G (51%) e heterozigotos (41%). Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas quando foi comparado os grupos precoce e tardio com o grupo controle. **Conclusões:** O protocolo estabelecido se mostrou eficiente para a genotipagem das amostras incluídas no estudo. Os resultados obtidos até o momento não confirmam associação desse polimorfismo com um possível efeito protetor do início da doença em pacientes com DMJ. **Palavras-chaves:** Doença de Machado-Joseph, gene ATXN3, gene FAN1