

were used for statistical analysis, resulting in 4 SNPs. Then a χ^2 test was performed for allele, genotype, and reconstructed haplotypes data. The linkage equilibrium measure dropped, more than expected due to the genomic distance, among the further SNP from the Transcription Start Site (TSS) and the other ones, suggesting a conservation ratio inversely proportional to the transcriptional start distance. Haplotype reconstruction generated two haplotypes with high frequency in our cohort, 0.55 for GGGC and 0.32 for CAAT. Five ploidies presented a haplotype with good fit for late onset group ($p=0.0572$). No significant fit was seen in any group in the χ^2 for alleles. CC genotype in rs3802101 showed a significant correlation ($p=0.0124$) in the late onset patients group. Therefore, we observe an association of this variation with a delay in the AO of MJD/SCA3 patients, that could be a direct effect on transcription regulation due to location of this SNP being 159 bp upstream the TSS (Financial support: PIBIC-CNPq, FIFE-HCPA, FAPERGS).

eP3035

Polimorfismos do gene RAN e seu potencial efeito como modificador da idade de início da Doença de Machado-Joseph

Carolina Konrdörfer Rangel; Gabriel Vasata Furtado; Eduardo Preusser de Mattos; Laura Bannach Jardim; Maria Luiza Saraiva-Pereira

HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

A Doença de Machado Joseph (MJD) é a ataxia de origem autossômica dominante mais prevalente no mundo. Os sintomas iniciam na vida adulta e comprometem progressivamente o controle muscular e a coordenação motora. A MJD é causada por expansão do trinucleotídeo CAG no exon 10 do gene ATXN3, sendo que o tamanho dessa expansão é inversamente proporcional à idade de início da doença (i.i). Mas, o tamanho da expansão só explica aproximadamente 60% da previsão do início da doença. Portanto, modificadores genéticos e/ou ambientais podem atuar na modulação da manifestação da doença. A proteína RAN, um componente essencial do sistema de transporte núcleo-citoplasmático, possui variações genéticas em sua sequência que poderiam interferir na internalização citotóxica dos fragmentos de ataxina-3 mutada para o núcleo e, potencialmente, modificar as manifestações da MJD. Assim, esse trabalho teve como objetivo investigar a associação entre variações de sequência no gene RAN e a i.i da MJD. Amostras de 209 pacientes foram incluídas no estudo, classificadas em grupos conforme a i.i (precoce, intermediário e tardio), além de 92 indivíduos controles. As amostras foram genotipadas para as variações rs14035 e rs7132224 no gene RAN por ensaio qualitativo de PCR em tempo real e os dados obtidos avaliados estatisticamente. A distribuição genotípica das amostras encontrou-se em Equilíbrio de Hardy-Weinberg. A distribuição das frequências alélicas do rs14035 foi 0,72 (C) e 0,28 (T) e as frequências genotípicas 0,539 (CC), 0,364 (CT) e 0,097 (TT) no rs14035. Para o rs7132224, a distribuição das frequências alélicas foi 0,72 (A) e 0,29 (G) e as frequências genotípicas 0,536 (AA), 0,359 (AG) e 0,105 (GG). Não houve diferença significativa para a frequência genotípica nos grupos precoce, intermediário e tardio ($p=0,075$ para rs14035 e $p=0,054$ para rs7132224 – teste do qui-quadrado de Pearson). Análise de regressão linear foi realizada e não foi observada influência dos genótipos sobre a relação i.i dos sintomas e tamanho da expansão CAG [R² de 0,674 (AA), 0,565 (AG) e de 0,703 (GG) e R² de 0,663 (CC), 0,612 (CT), 0,689 (TT)], embora para os indivíduos heterozigotos pareça haver menor correlação entre CAG expandido e i.i dos sintomas. Portanto, os dados obtidos até o momento indicam que os SNPs avaliados no gene RAN não estão relacionados com a variação da i.i da doença de Machado-Joseph. Entretanto, um maior número de indivíduos seria necessário para melhor avaliar os efeitos testados.

eP3045

Análise da frequência de Mucopolissacaridose tipo I a partir de bases de dados

Paola Barcelos Carneiro; Pâmella Borges; Ursula da Silveira Matte

UFRGS - Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Mucopolissacaridose tipo I (MPS I) é uma doença autossômica recessiva que está relacionada com o depósito de glicosaminoglicanos devido à deficiência da enzima lisossômica alfa-L-iduronidase codificada pelo gene IDUA. A estimativa de frequência das doenças geralmente é realizada a partir dos casos, o que pode não representar a sua verdadeira incidência. Assim, uso de bases de dados populacionais pode auxiliar na estimativa da prevalência aproximada a partir da frequência de mutações patogênicas na população. Existem diversos preditores para avaliação da patogenicidade das variantes *in silico*, contudo há discordância dos resultados para a mesma variante. Neste contexto, o objetivo deste trabalho é calcular a frequência de MPS I a partir das variantes encontradas em bancos de dados e consideradas patogênicas nos preditores. Para tal, 2.005 variantes foram obtidas a partir dos bancos de dados populacionais gnomAD e ExAC. Em seguida, foram realizadas três filtragens. A primeira destinada a retirar variantes que provavelmente não são patogênicas localizadas íntrons, upstream e downstream gene, 5' e 3' UTRs. A segunda retirar todas as variantes encontradas em homozigose em indivíduos normais amostrados. E a terceira, avaliar variantes patogênicas do tipo nonsense, sinônimas, missense, indels, frameshift e splicing. O efeito de todos os tipos de variantes, com exceção das nonsense, foi avaliado a partir de preditores. Em seguida, foi calculado a frequência de MPS I a partir da soma total das frequências alélicas das variantes preditas patogênicas com posterior cálculo da frequência genotípica seguindo o princípio de Equilíbrio de Hardy-Weinberger. Após a filtragem, 641 variantes permaneceram para a análise de provável patogenicidade. Dessas, 17 variantes nonsense foram consideradas patogênicas. E 143 variantes missense, 2 sinônimas, 12 indels, 18 inframe e 27 de splicing foram consideradas patogênicas usando preditores para cada tipo de mutação (SilVA, Polyphen2, MultiPred, PROVEAN, SIFT, SNPs&Go, SIFT Indel, MultiPred, GENSCAN, Human Splicing Finder e Alternative Splice Site Predictor). Inferiu-se que a frequência aproximada de MPS I é 1:21.700 na população conforme as variantes consideradas patogênicas encontradas a partir dos preditores. A frequência encontrada neste trabalho é bastante superior à estimada a partir de diagnósticos. Acredita-se que este número, por não ter interferência de fatores externos, possa ser mais próximo da real incidência da doença.