

ANÁLISE DO PADRÃO DE METILAÇÃO DO PROMOTOR DO GENE ATXN3 EM PACIENTES COM A DOENÇA DE MACHADO-JOSEPH

VANESSA ERICHSEN EMMEL; ISABEL ALONSO; JORGE SEQUEIROS; LAURA BANNACH JARDIM; MARIA LUIZA SARAIVA-PEREIRA

A doença de Machado-Joseph (DMJ) é uma doença neurodegenerativa causada pela expansão de uma sequência de poliglutamina na proteína ataxina-3. O tamanho da expansão CAG está inversamente correlacionado com a idade de início de aparecimento dos sintomas, embora uma ampla variação seja observada em indivíduos com o mesmo número de repetições CAG. O objetivo deste trabalho foi analisar o padrão de metilação de 6 sítios CpG localizados na região promotora do gene *ATXN3*, supondo que o nível de expressão da proteína mutante ataxina-3 em células afetadas pode contribuir para essas diferenças na idade de início. Foram estudados 123 pacientes com DMJ, incluindo 52 pares de irmãos, provenientes do ambulatório de neurogenética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, e 35 controles. O protocolo laboratorial consistiu na extração de DNA de sangue, amplificação da região de interesse pela reação em cadeia da polimerase utilizando um primer fluorescente, detecção por eletroforese capilar para determinar o tamanho da repetição CAG e MS-MLPA (*methylation-specific multiplex ligation-dependent probe amplification*) para uma análise quantitativa do padrão de metilação. Não houve diferença no padrão de metilação entre os controles e os pacientes DMJ, nem entre os pares de irmãos. No entanto, considerando todos os pacientes, foi encontrada uma correlação direta entre a idade de início e o grau de metilação para um sítio CpG ( $p=0,007$ ). Estes resultados sugerem que um controle epigenético neste sítio CpG no promotor *ATXN3* pode contribuir para a expressão fenotípica da DMJ. Esses resultados deverão ser confirmados com estudos adicionais, inclusive a análise do padrão de metilação em outros tecidos, como o cérebro e cerebelo de pacientes com DMJ. Fontes de Financiamento: FIPE-HCPA, CNPq e CAPES.