

ANÁLISE DE GENES MODIFICADORES DA IDADE DE INÍCIO E DA GRAVIDADE NA DOENÇA DE MACHADO-JOSEPH

VANESSA ERICHSEN EMMEL; KARINA CARVALHO DONIS; TAILISE CONTE GHENO; GABRIEL VASATA FURTADO; LAURA BANNACH JARDIM; MARIA LUIZA SARAIVA-PEREIRA

A doença de Machado-Joseph (DMJ) é causada por uma expansão CAG no gene *ATXN3*, a qual está inversamente correlacionada com a idade de início de aparecimento dos sintomas. No entanto, uma ampla variação na idade de início e gravidade da doença é observada em indivíduos com o mesmo número de repetições CAG. O objetivo deste trabalho foi analisar polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) em genes candidatos visando avaliar se os mesmos poderiam atuar como modificadores do fenótipo. A amostra foi composta por 273 pacientes provenientes do ambulatório de neurogenética do HCPA e 100 indivíduos normais. O protocolo laboratorial incluiu extração de DNA de amostra de sangue, amplificação da região de interesse pela reação em cadeia da polimerase (PCR) e separação dos fragmentos por eletroforese capilar para determinar o tamanho da repetição CAG e genotipagem dos SNPs por ensaio qualitativo através de PCR em tempo real. A gravidade da doença foi avaliada pela Escala de Exame Neurológico para Ataxia Espinocerebelar dividida pelo tempo de duração da doença. O SNP no gene *IL1B* (rs16944) apresentou efeito significativo na idade de início de pacientes com DMJ ($p=0,042$). Associação significativa também foi observada entre o SNP no gene *NEDD9* (rs760678) e a gravidade da doença ($p=0,003$). Estes resultados sugerem que os SNPs estudados nos genes *IL1B* e *NEDD9* podem contribuir para a variação fenotípica na DMJ. Como estes dois SNPs estão localizados na região promotora dos genes, podemos inferir que expressão diferencial de transcritos poderia afetar indiretamente a agregação de poliglutaminas no cérebro, de forma que indivíduos portadores de um genótipo de risco teriam uma perda maior de neurônios e um início mais precoce dos sintomas (Apoio financeiro: FIPE-HCPA, FAPERGS e CNPq).