

**eP1492****Origem ancestral de alelos mutantes de pacientes com Doença de Machado-Joseph de diferentes regiões do Brasil**

Gabriel Vasata Furtado, Ana Carolina Mello, Tailise Conte Gheno, Jonas Alex Saute, Laura Bannach Jardim, Maria Luiza Saraiva-Pereira - HCPA

A doença de Machado-Joseph ou a ataxia espinocerebelar tipo 3 (MJD/SCA3) é uma doença autossômica dominante de início tardio caracterizada principalmente por ataxia cerebelar progressiva e sinais piramidais. A MJD/SCA3 é causada pela expansão do trinucleotídeo CAG no éxon 10 do gene ATXN3. No Brasil, alelos mutantes para essa expansão são bastante prevalentes e análises haplotípicas em pacientes brasileiros com MJD/SCA3 são relevantes para definir a origem dos alelos na nossa população. O objetivo deste estudo foi determinar haplótipos associados a alelos mutantes no gene ATXN3. Um total de 300 pacientes brasileiros com MJD/SCA3 (220 pacientes do Rio Grande do Sul e 80 pacientes de outros estados) e amostras de 50 indivíduos saudáveis foram incluídas nesse estudo. Três polimorfismos intragênicos de nucleotídeo único (single nucleotide polymorphism - SNP) foram utilizados para determinar a linhagem MJD/SCA3 e quatro repetições curtas em tandem (short tandem repeats - STR) flanqueadoras para determinar a origem da população. A reconstrução do haplótipo foi estabelecida através do programa Phase v.2.1 e as análises estatísticas foram realizadas usando SPSS v.18. O haplótipo mínimo ACA foi o mais prevalente em ambas subpopulações de pacientes com a doença, sendo fortemente representada em alelos mutantes de pacientes do estado do Rio Grande do Sul (RS). O haplótipo GGC foi encontrado em 19 famílias no grupo de pacientes de outros estados e em apenas uma família do estado RS. A distribuição dos haplótipos mínimos também foram estabelecidas nos alelos normais de pacientes com MJD/SCA3 e nas amostras de indivíduos saudáveis, e a distribuição dos haplótipos foi semelhante em ambos os grupos. O haplótipo ampliado, combinando os SNPs e os STRs, mostraram que a grande maioria dos alelos mutantes, independentemente da origem dos pacientes, compartilham a mesma linhagem. Os dados obtidos nesse estudo e relatados nesse trabalho confirmam a linhagem ACA como a mais frequente em alelos mutantes de pacientes com MJD/SCA3 no Brasil. Esse é o mesmo haplótipo encontrado em Portugal e em outras populações europeias. A análise de um maior número de amostras de outros estados do Brasil seria importante para definir melhor a origem ancestral dos alelos mutantes ATXN3 na população brasileira. Palavras-chaves: Doença de Machado-Joseph, origem ancestral, análise haplotípica