

P 4048**Identificação do alelo ancestral associado ao alelo mutante de pacientes com Doença de Machado-Joseph**

Ana Carolina de Moraes Mello, Gabriel Vasata Furtado, Jonas Alex Morales Saute, Laura Bannach Jardim, Maria Luiza Saraiva-Pereira

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

A doença de Machado-Joseph ou ataxia espinocerebelar do tipo 3 (MJD/SCA3) é uma doença neurodegenerativa de herança autossômica dominante, causada por expansões de repetições nucleotídicas CAG no gene *ATXN3*. A MJD/SCA3 é responsável pela grande maioria dos casos de ataxias espinocerebelares no Brasil. Estudos prévios indicaram a presença de dois eventos mutacionais responsáveis pela origem ancestral do alelo mutante: um ligado ao haplótipo ACA e outro ao haplótipo GGC, os quais são determinados por SNPs no gene *ATXN3*. O objetivo deste estudo foi identificar o haplótipo nos alelos de pacientes com MJD/SCA3 provenientes de outros estados do Brasil e de uma amostra de pacientes do Peru e comparar a distribuição haplotípica com a encontrada previamente em pacientes do RS. A amostra inclui 45 indivíduos com diagnóstico de MJD/SCA3 provenientes de diferentes estados do país (96%) assim como alguns pacientes peruanos (4%). Os SNP intragênicos avaliados (G669A, G987C e A1118C) serão genotipados através de duas metodologias: *amplification refractory mutation system* (ARMS)-PCR e análises qualitativa por PCR em tempo real, seguido por discriminação alélica. As frequências alélicas e genotípicas serão calculadas e comparadas com as frequências disponíveis no momento. O programa PHASE v2.1 será utilizado para construção dos haplótipos dos indivíduos incluídos nesse estudo. As análises laboratoriais de identificação dos SNPs foram padronizadas e as amostras dos pacientes estão em fase final de análise. Em seguida, os haplótipos serão determinados e comparados com os dados já estabelecidos no laboratório a partir de um grande número de famílias do estado do RS. A linhagem mais frequente nos alelos expandidos dos pacientes foi ACA, totalizando 97% dos casos do RS. Esse trabalho irá determinar se essa linhagem é também a mais frequente em outras regiões do país. Além disso, será possível verificar a distribuição dessa linhagem em outra região da América Latina, utilizando dados de pacientes peruanos com MJD/SCA3. Palavras-chaves: Doença de Machado-Joseph, expansões CAG, origem ancestral.