

EFEITO DOS ALELOS CAG EXPANDIDOS NA GRAVIDADE NEUROLÓGICA E NA TRANSMISSÃO INTERGERACIONAL DA DOENÇA DE HUNTINGTON

Marina Coutinho Augustin, Laura Bannach Jardim

Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Serviço de Genética Médica, Laboratório de identificação Genética e Rede Neurogenética, Centros de Pesquisa Experimental e Clínica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Instituto Nacional de Genética Médica Populacional (INAGEMP)

Introdução

A doença de Huntington (DH) manifesta-se com coreia, alterações comportamentais e deterioração cognitiva, com piora progressiva e sem tratamento conhecido. Com herança autossômica dominante, a HD é causada por uma expansão CAG (CAGexp) no gene *HTT* que produz um trato de poliglutaminas na proteína huntingtina. A fisiopatologia envolve um efeito tóxico da poliglutamina nos neurônios. Ademais, o CAGexp apresenta instabilidade nas meioses e que se correlaciona com a idade de início.

Objetivos

Descrever os CAGexp em uma grande série de casos brasileiros, correlacionando-os com o impacto neurológico e com as transmissões entre gerações.

Métodos

Pacientes de diversas instituições universitárias brasileiras, diagnosticados entre 2001 e 2015 nos nossos laboratórios, foram identificados. Eles e os seus parentes foram convidados a participar do estudo, incluindo sujeitos assintomáticos em risco (filhos e irmãos de afetados). Os sujeitos em risco de 50% apenas colheram amostras de sangue para análise molecular. Os sintomáticos, além das análises moleculares, também foram avaliados quanto à idade de início (II) da coreia, à duração da doença (DD), e quanto aos seus IMC e os escores UHDRS. As sequências CAG no gene *HTT* foram medidas no analisador genético ABI 3130xl: repetições CAG maiores de 36 foram consideradas patológicas. Informações dos genitores (idade ao nascimento, CAGexp do genitor e deltas entre os CAGexp filho-genitor) e comparações entre irmãos (anos de diferença e deltas entre os CAGexp) foram averiguadas. Todos os resultados foram tornados anônimos antes das análises; comparações entre os grupos foram feitas com os testes de Mann-Whitney e de Spearman. Todas as variáveis contínuas foram descritas em suas médias (desvio-padrão).

Resultados

224 sujeitos (160 famílias) foram identificados e aceitaram participar do estudo até junho de 2015: 198 sintomáticos e 26 assintomáticos. A média \pm dp da CAGexp foi de 46 ± 6 (39 a 81) repetições (sem diferenças entre sintomáticos e assintomáticos). A II dos sintomáticos foi de $38 \pm 11,7$ (6 a 65) anos, a idade ao exame, de 49 ± 10 (18 a 71) anos, e a DD, de $9,4 \pm 6,8$ (0 a 32) anos. A II correlacionou-se com a CAGexp ($\rho = -0,69$, $p < 0,0001$, **Figura 1**).

Figura 1

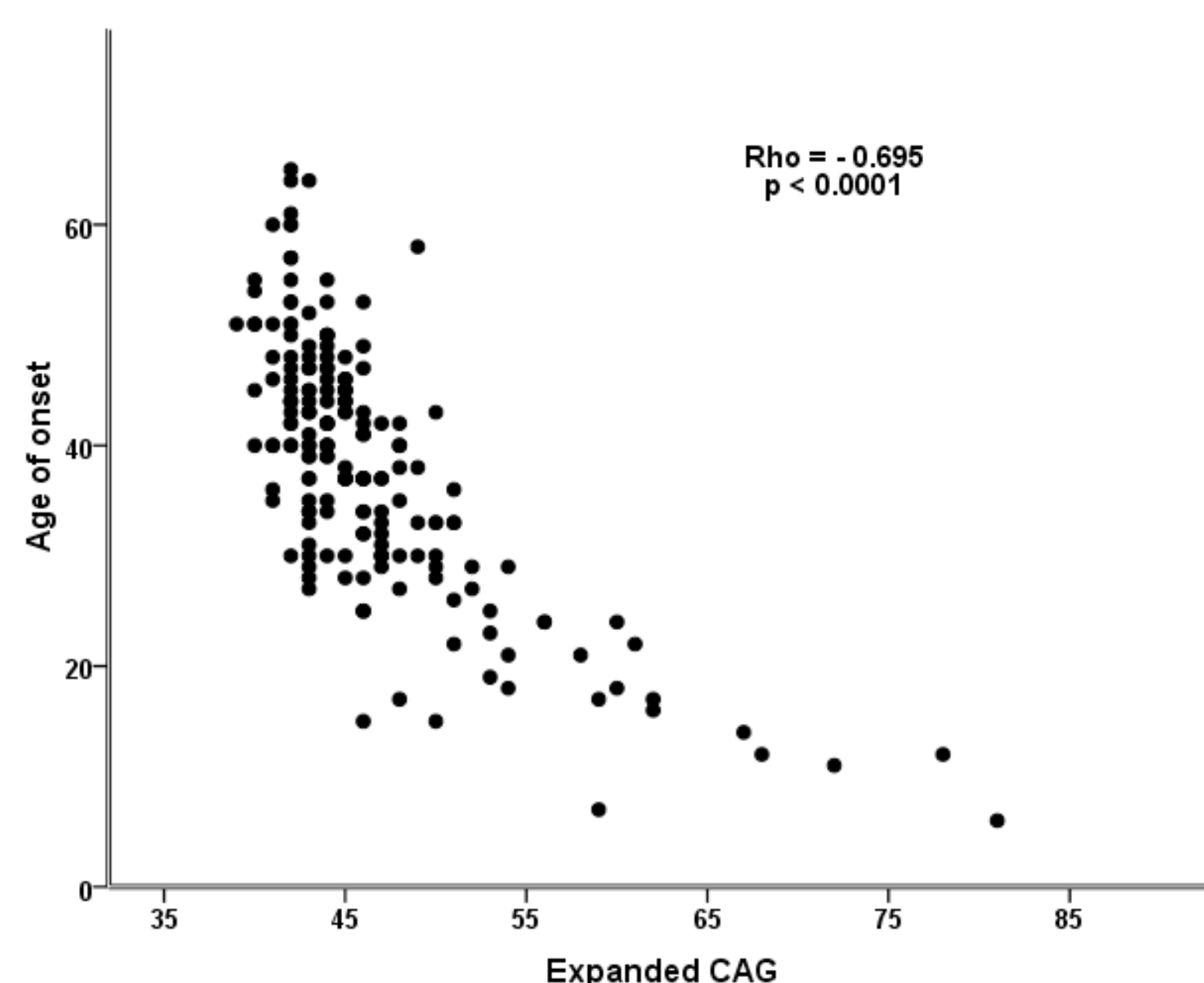
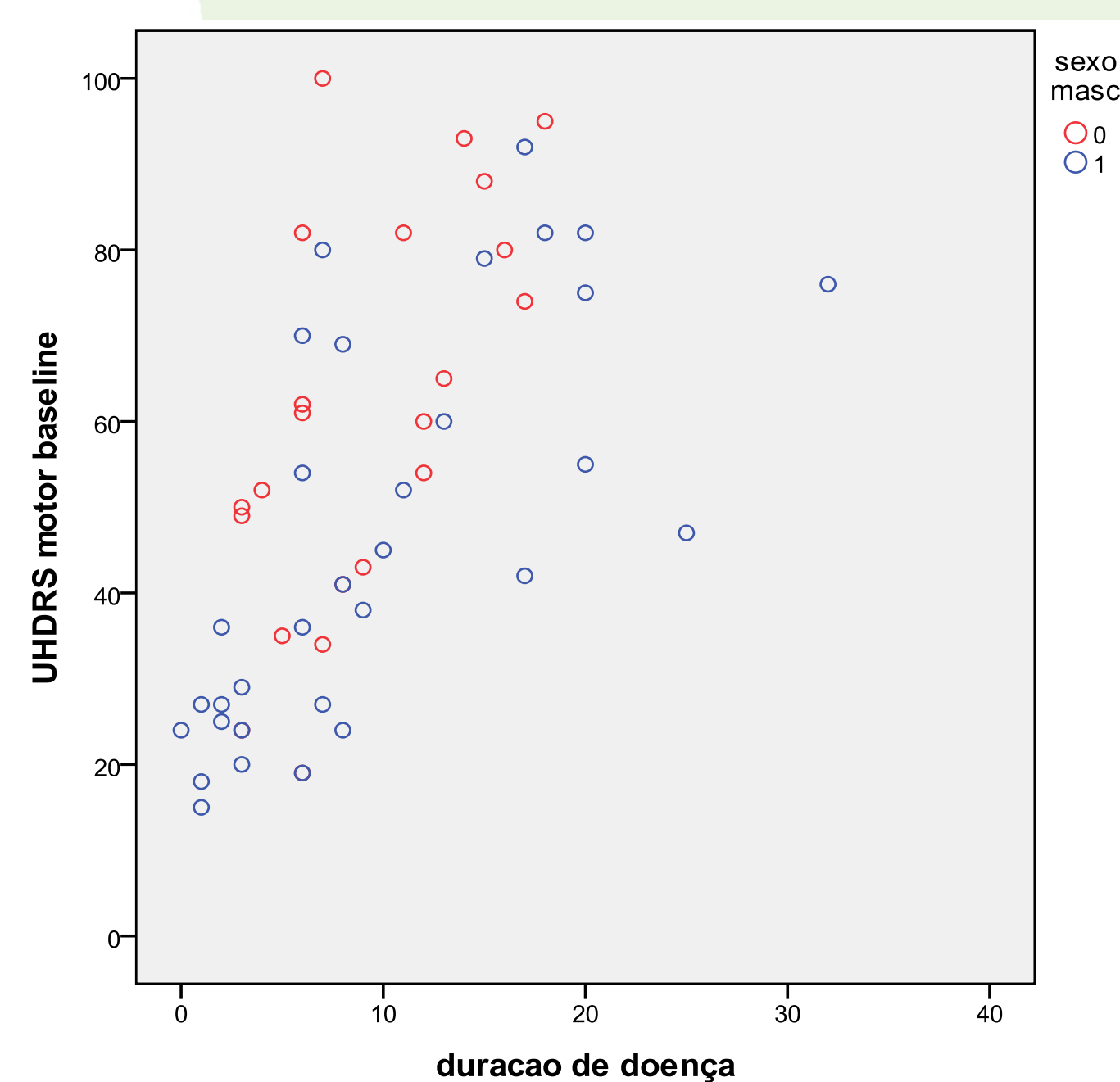


Figura 2



A escala UHDRS foi até momento aplicada em 58 casos sintomáticos: sua subescala motora foi representativa das demais e, na regressão linear, seus escores se associaram tanto à DD como à CAGexp ($p < 0,0001$). É possível que as mulheres tenham progressões neurológicas mais graves do que os homens (**Figura 2**).

Até o momento, apenas 16 transmissões CAG foram obtidas, com uma tendência para expansões em média de $2,4 \pm 7,7$ (-3 a +30) CAGs a mais nos filhos portadores. Embora não significantes, as instabilidades pareceram ser mais graves nas proles dos pais do que nas das mães transmissoras (**Figura 3**), e na prole dos pais (não mães) com CAGexp maiores.

Também analisamos o efeito da idade do genitor ao momento da transmissão do CAGexp, comparando os CAGexp de 40 pares de irmãos com os anos que os separam (**Figuras 4 e 5**). Embora não se tenha alcançado significância estatística, pode-se observar uma tendência clara de que a diferença entre os CAGexp dos irmãos fique maior na medida em que os anos entre irmãos aumentam. O efeito talvez seja mais intenso quando o genitor afetado é do sexo masculino (**Figuras 4 e 5**).

Discussão

Nossos achados não somente corroboraram características já descritas em coortes de HD provenientes de outras partes do mundo - a correlação entre o CAGexp e a II, e as correlações do escore UHDRS com a DD e o CAGexp -, como também levantaram sugestões de aspectos originais, ou controversos na literatura.

A associação entre maior gravidade neurológica e gênero feminino (Figura 2) não foi ainda relatada na literatura. Como esse projeto está em andamento, é possível que com o aumento da amostragem esse efeito desapareça. Alternativamente, ele pode estar sinalizando para um efeito real do gênero na progressão neurológica da HD, ao menos no nosso meio.

Os resultados relativos às transmissões CAG são ainda mais sujeitos a vieses devidos a uma pequena amostragem. É muito difícil se conseguir transmissões CAGexp entre pais e filhos: para isso, ambos os membros de um par devem estar vivos e interessados no estudo, ao momento da investigação. É possível que a abordagem da investigação entre irmãos seja mais sucedida. Novamente, o aumento da amostra se faz necessário para se confirmar se a associação entre idade do genitor e maior instabilidade na transmissão CAGexp seja operante na HD.

Figura 3

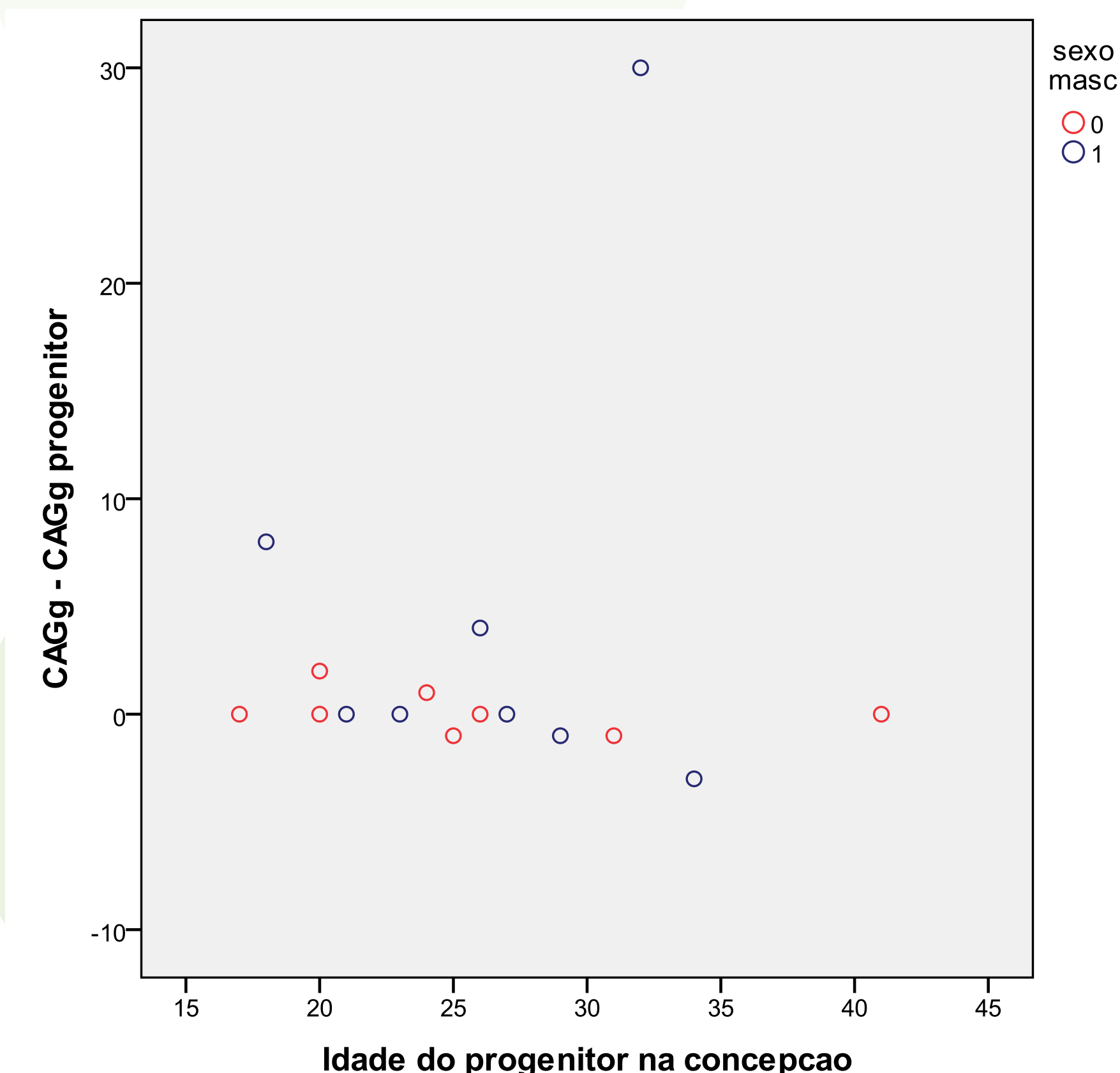


Figura 4

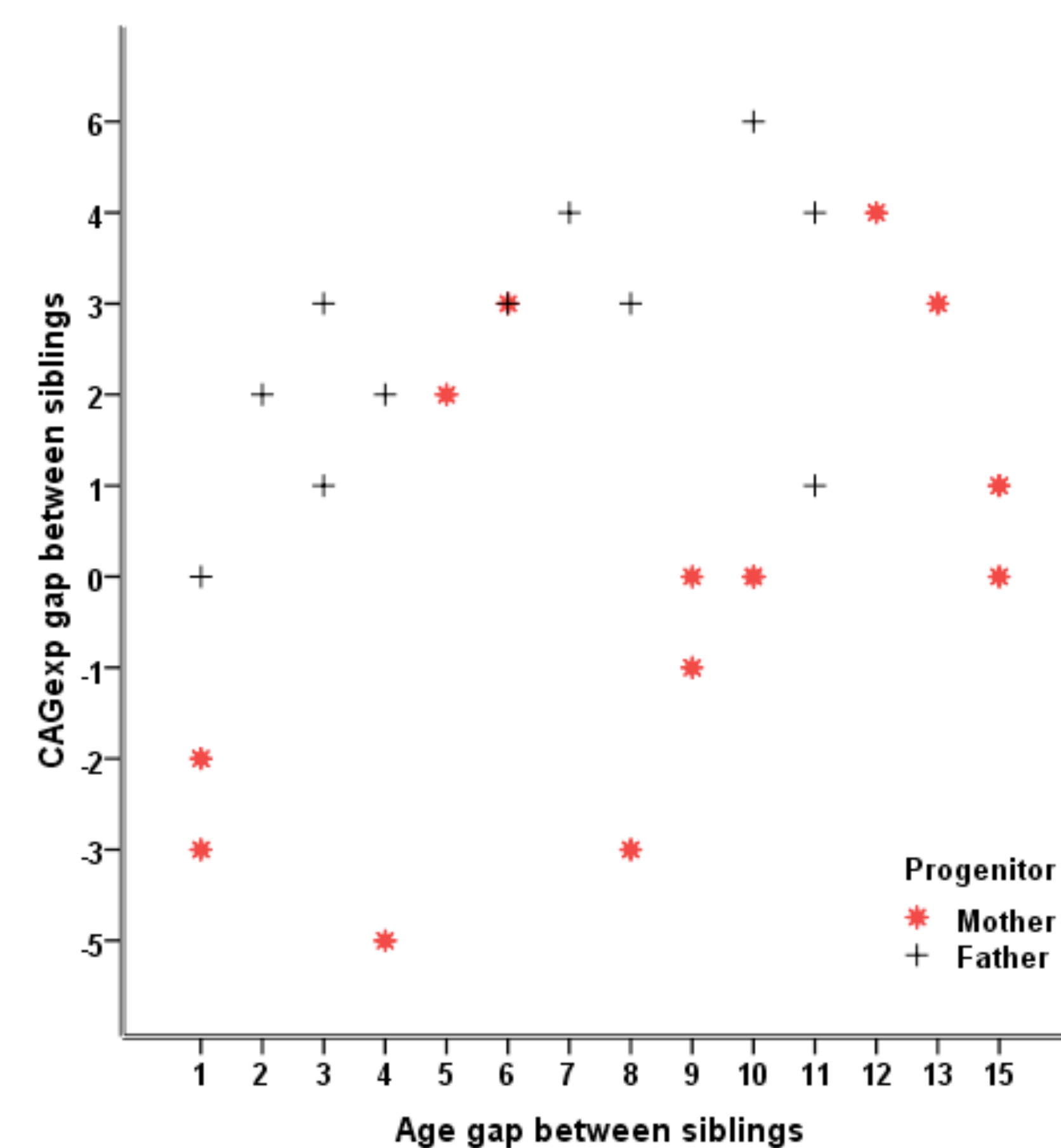


Figura 5

